Tisch 6 Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 sieben Tage nach der Dosis von 2 Probanden Mit oder ohne Anzeichen einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Bewertbare Wirksamkeit (7 Tage) Population

	Impfstoffgruppe (wie randomisiert)						
	BNT162b2 (30 μg) (NA=19965)		Placebo (NA=20172)				
Wirksamkeitsendpunkt	n1B	Überwachung ZeitC(n2D)	n1B	Überwachung ZeitC(n2D)	VE (%)	(95 % CIe)	Pr (VE >30 % | Daten)F
Erstes Auftreten von COVID-19 7 Tage nach Dosis 2	9	2,332 (18559)	169	2,345 (18708)	94,6	(89,9, 97,3)	> 0,9999

Abkürzungen: VE = Wirksamkeit des Impfstoffs.
A. N = Anzahl der Probanden in der angegebenen Gruppe.
B. n1 = Anzahl der Probanden, die die Endpunktdefinition erfüllen.
C. Gesamtüberwachungszeit in 1000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt bei allen Probanden innerhalb jeder Gruppe, bei denen ein Risiko für den Endpunkt besteht. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen reicht von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Überwachungszeitraums.
D. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Probanden.
e. Das glaubwürdige Intervall für VE wurde mithilfe eines Beta-Binomialmodells berechnet, wobei das vorherige Beta (0,700102, 1) an die Überwachungszeit angepasst wurde. Weitere Einzelheiten finden Sie im statistischen Analyseplan, Anhang 2.
F. Die Posteriorwahrscheinlichkeit (Pr) wurde mithilfe eines Beta-Binomialmodells berechnet, wobei das vorherige Beta (0,700102, 1) an die Überwachungszeit angepasst wurde. Weitere Einzelheiten finden Sie im statistischen Analyseplan, Anhang 2.

Allerdings gab es nicht viele seropositive Probanden: Unter den 38.000 Probanden waren 407 seropositive Personen in der Impfstoffgruppe und 436 in der Placebogruppe in der Altersgruppe 16–55 Jahre alt, und 150 seropositive Personen in der Impfstoffgruppe und 152 in der Placebogruppe die Altersschichten >55 Jahre alt.

Alle bestätigten Fälle von COVID-19 nach Dosis 1

Eine Analyse der Fälle, die von Dosis 1 bis Dosis 2 oder 1 Woche nach Dosis 2 auftreten, liefert Informationen über den Beginn des Schutzes.

Alle Berichte über COVID-19 mit Ausbruch zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Dosis 1 sind in Tabelle 7 aufgeführt, die eine Zusammenfassung der Fälle für alle Teilnehmer in der Population mit vollständig verfügbarer Wirksamkeit (modifizierte Behandlungsabsicht) von Dosis 1 bietet, unabhängig von der Evidenz dafür Infektion vor oder während der Impfung. Unter diesen Teilnehmern traten nach Dosis 1 in der BNT162b2-Gruppe 50 Fälle von COVID-19 auf, verglichen mit 275 Fällen in der Placebo-Gruppe (Tabelle 7). Bemerkenswert ist, dass in der BNT162b2-Gruppe die meisten Fälle vor Dosis 2 auftraten.

Abbildung 9 zeigt die kumulative Inzidenz für das erste Auftreten von COVID-19 nach Dosis 1 unter allen geimpften Teilnehmern, basierend auf der Population mit der gesamten verfügbaren Wirksamkeit von Dosis 1 (modifizierte Behandlungsabsicht). Der Krankheitsbeginn scheint bei BNT162b2 und Placebo bis etwa 14 Tage nach Dosis 1 parallel zu verlaufen. Ab diesem Zeitpunkt divergieren die Kurven, wobei sich die Fälle in der Placebo-Gruppe stetig häufen, während sie in der BNT162b2-Gruppe praktisch flach bleiben. Aus Tabelle 7 und Abbildung 9 geht hervor, dass die erste Dosis einen teilweisen Schutz bietet, während nach der zweiten Dosis nur wenige Fälle auftreten.

Tisch 7 Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 nach Dosis 1 – Dosis 1 alle verfügbar Wirksamkeitspopulation

	Impfstoffgruppe (wie randomisiert)					
	BNT162b2 (30 μg) (N_A=21669)		Placebo (N_A=21686)			
Wirksamkeitsendpunkt Untergruppe	n1B	Überwachung Zeitc(n2D)	n1B	Überwachung Zeitc(n2D)	VE (%)	(95 % KIe)
Erstes Auftreten von COVID-19 nach Dosis 1	50	4.015 (21314)	275	3.982 (21258)	82,0	(75,6, 86,9)
Nach Dosis 1 bis vor Dosis 2	39		82		52.4	(29,5, 68,4)
≥10 Tage nach Dosis 1 bis vor Dosis 2.	6		45		86,7	(68,6, 95,4)
Dosis 2 bis 7 Tage nach Dosis 2	2		21		90,5	(61,0, 98,9)
≥7 Tage nach Dosis 2	9		172		94,8	(89,8, 97,6)

Abkürzungen: VE = Wirksamkeit des Impfstoffs.
A. N = Anzahl der Probanden in der angegebenen Gruppe.
B. n1 = Anzahl der Probanden, die die Endpunktdefinition erfüllen.
C. Gesamtüberwachungszeit in 1000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt bei allen Probanden innerhalb jeder Gruppe, bei denen ein Risiko für den Endpunkt besteht. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen reicht von Dosis 1 bis zum Ende des Überwachungszeitraums.
D. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Probanden.
e. Das Konfidenzintervall (CI) für VE wird basierend auf der Methode von Clopper und Pearson abgeleitet (angepasst an die Überwachungszeit für die gesamte Zeile).

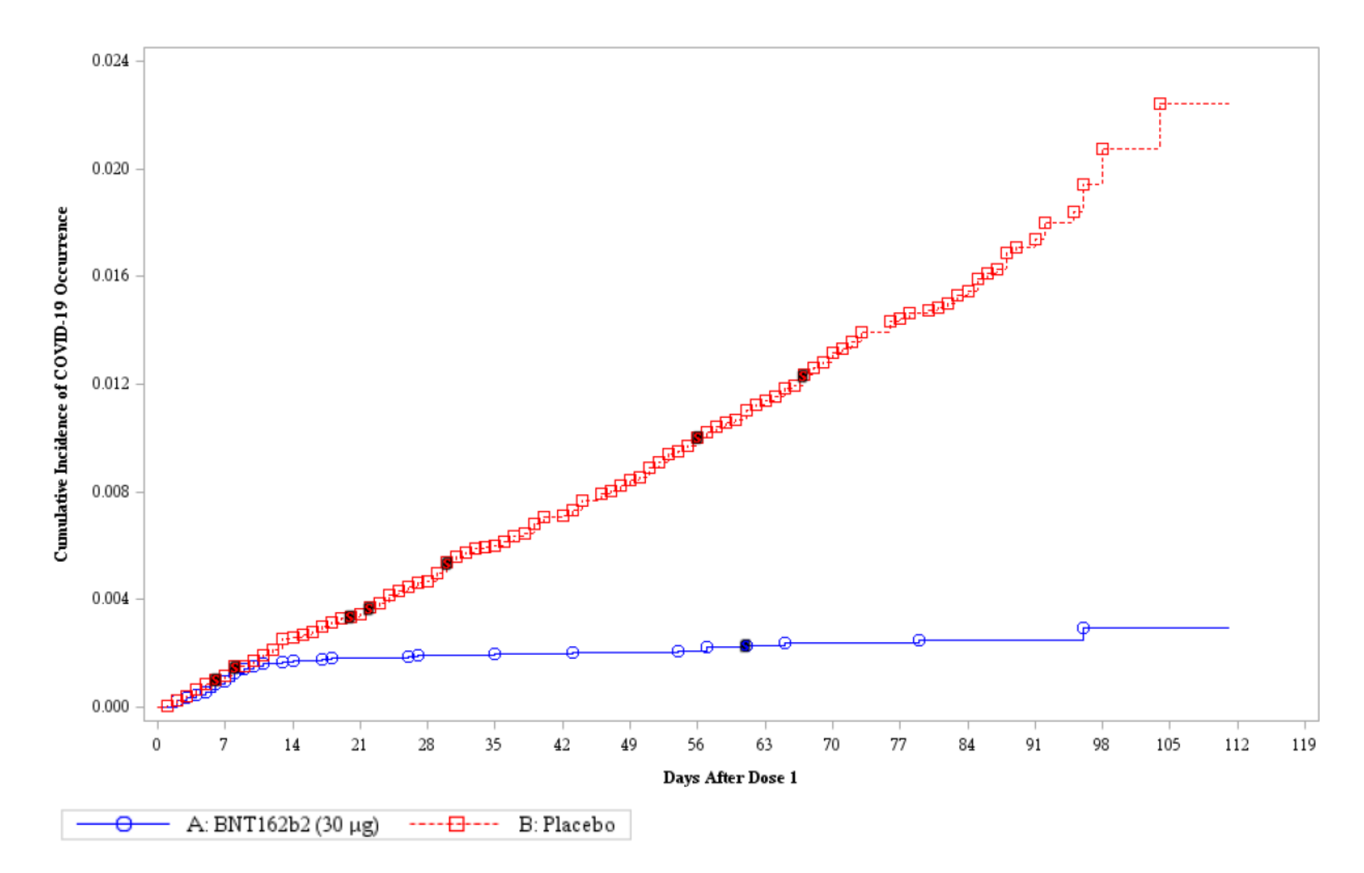


Abbildung 9. Kumulative Inzidenzkurven für das erste Auftreten von COVID-19 nach Dosis 1 – Gesamtwirksamkeitspopulation für Dosis 1

Ergebnisse zur Immunogenität

Der Immunogenitätsteil der Studie C4591001 wird in diesem Abschnitt vorgestellt und soll die Schlussfolgerungen zur Sicherheit und Immunogenität aus Phase 1 bestätigen. Dies sind die einzigen Immunogenitätsergebnisse einer größeren Studienpopulation, die zu diesem Zeitpunkt verfügbar sind, und weitere Ergebnisse aus Phase 3 werden in der Folge erwartet Genehmigung. Darüber hinaus wird erwartet, dass alle Daten, die bei Versuchen zur Feststellung eines serologischen Korrelats des Schutzes generiert werden, gemeldet werden, sobald sie verfügbar sind.

Die Ergebnisse der hier berichteten Immunogenitätsanalysen werden aus der auswertbaren Immunogenitätspopulation der Dosis 2 generiert; Zu Studienbeginn positive Teilnehmer (durch N-bindenden Antikörper oder positives NAAT bei Besuch 1) wurden von diesen Analysen nicht ausgeschlossen.

SARS-CoV-2-Neutralisierungstiter und S1-bindende IgG-Konzentrationen GMTs/GMCs

Einen Monat nach der zweiten Dosis (Tag 52) von BNT162b2 kam es zu einem erheblichen Anstieg der SARS-CoV-2 50 % neutralisierenden GMTs (Abbildung 10) und der S1-bindenden IgG-Konzentrationen (GMCs) (Abbildung 11). GMTs/GMCs waren bei jüngeren Teilnehmern (18 bis 55 Jahre) höher als bei älteren Teilnehmern (56 bis 85 Jahre). Ähnliche Trends wurden für die SARS-CoV-2 90 % neutralisierenden GMTs beobachtet (Daten in diesem Bericht nicht aufgeführt).

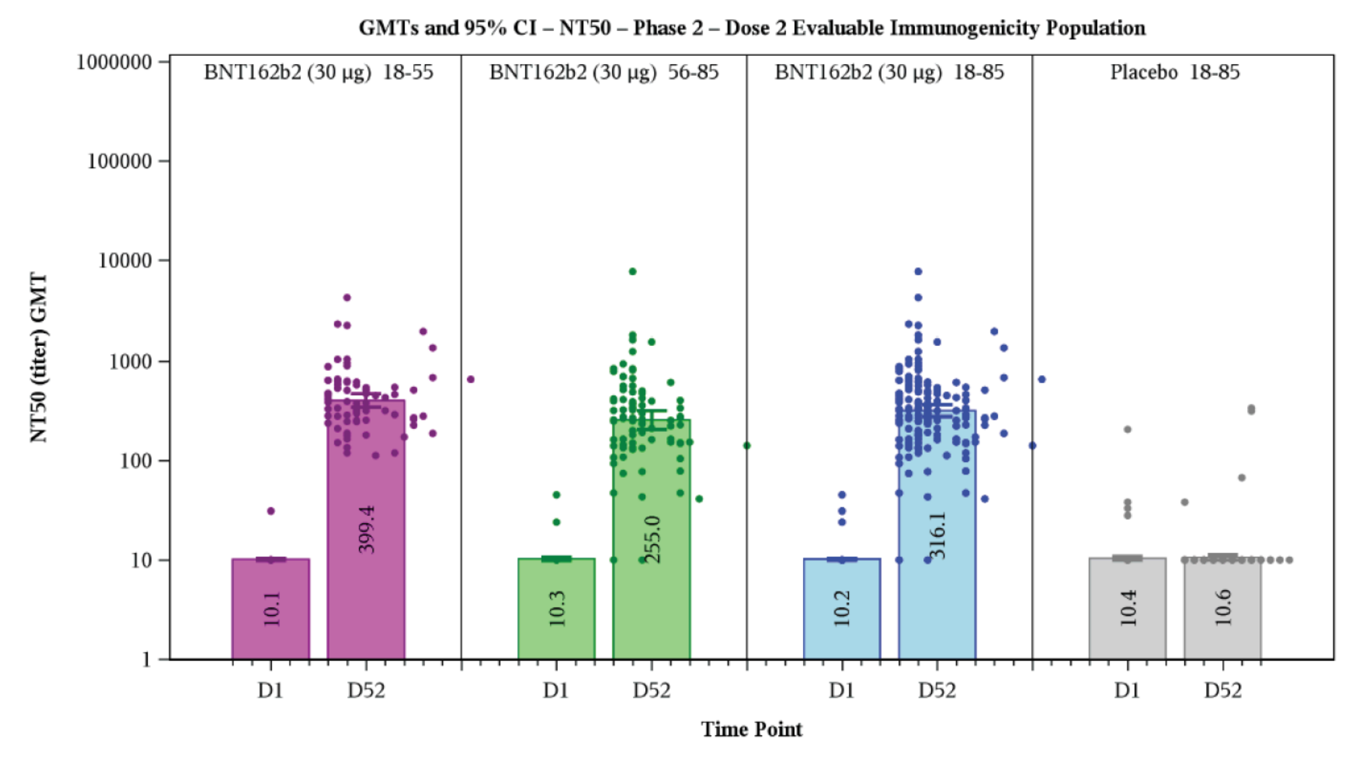


Abbildung 10. Geometrische mittlere Titer und 95 %-KI: SARS-CoV-2-Neutralisierungstest – NT50 – Phase 2 – Population mit auswertbarer Immunogenität der Dosis 2

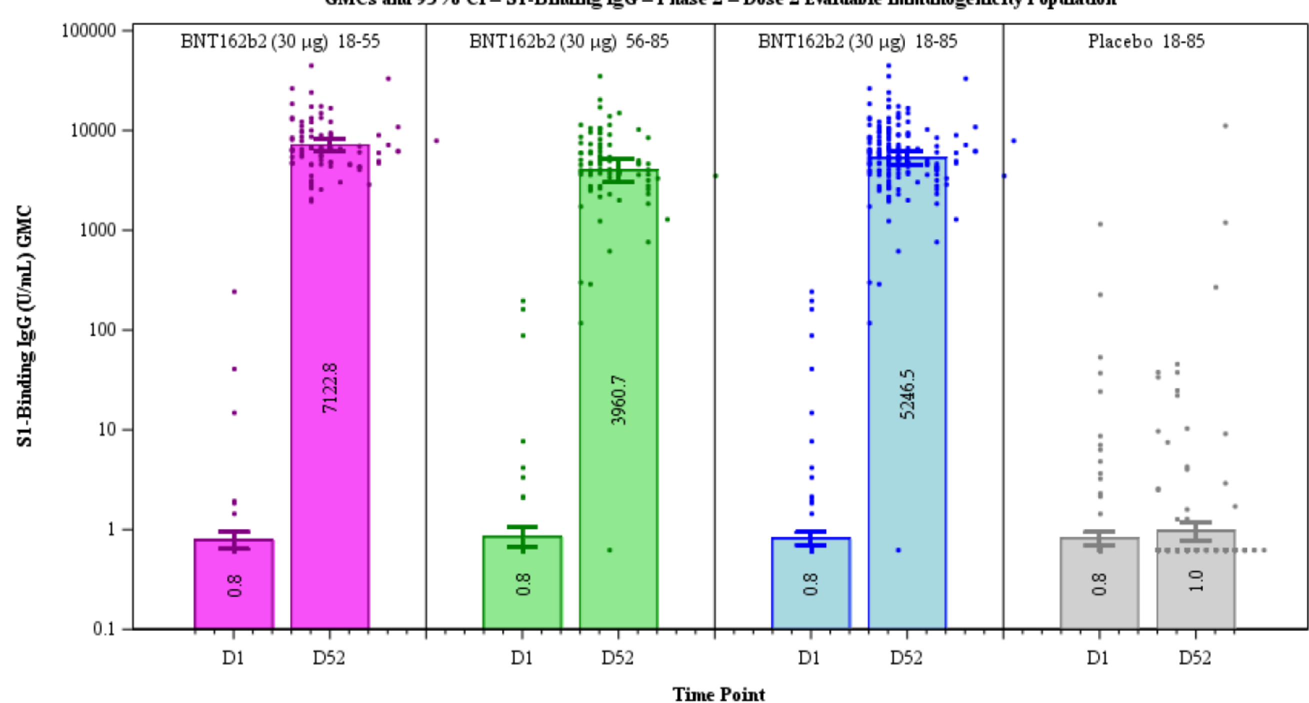


Abbildung 11. Geometrische mittlere Konzentrationen und 95 %-KI: S1-bindender IgG-Level-Assay – Phase-2-Dosis-2-auswertbare Immunogenitätspopulation

Einige wenige Teilnehmer der Population mit auswertbarer Immunogenität der Dosis 2 hatten einen positiven SARS-CoV-2-Ausgangsstatus. Diese SARS-CoV-2-Status-positiven Teilnehmer wurden getrennt von den zu Studienbeginn negativen Teilnehmern analysiert. Im Allgemeinen waren einen Monat nach Dosis 2 bei BNT162b2-Empfängern SARS-CoV-2 50 % neutralisierende GMTs und S1-bindende IgG-GMCs bei Teilnehmern mit einem positiven Ausgangs-SARS-CoV-2-Status (n=3) zahlenmäßig höher als diese beobachtet bei Teilnehmern mit einem negativen Ausgangsstatus von SARS-CoV-2 (n=163).

Ergänzende Analysen

Wirksamkeit des Impfstoffs nach Untergruppe

Für beide primären Endpunkte wurde VE auch für Untergruppen von Teilnehmern nach Alter, Geschlecht, Rasse/ethnischer Zugehörigkeit und Land bewertet, ohne Hinweise auf eine frühere Infektion (Tabelle 8). Die Ergebnisse für weitere Altersgruppen sind in Tabelle 9 aufgeführt.

Es wurden Post-hoc-Analysen der Wirksamkeit nach Risikostatus durchgeführt. Für diese Analysen wurden gefährdete Teilnehmer als diejenigen definiert, die mindestens an einer Erkrankung nach dem Charlson-Komorbiditätsindex litten oder fettleibig waren (definiert als BMI ≥ 30 kg/m2) (Tabelle 11). Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation waren ähnlich; Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei VE je nach Untergruppe beobachtet.

Diese Untergruppenanalysen werden als wichtig erachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine signifikant verringerte Wirksamkeit in älteren Altersgruppen, d. h. eine Impfwirksamkeit von >90 % selbst bei über 75-jährigen Probanden, allerdings nicht statistisch signifikant, da es in dieser Altersgruppe nur wenige Fälle gab. Es gab keine Fälle in der Altersgruppe der 16- bis 17-Jährigen, es wird jedoch nicht erwartet, dass die Wirksamkeit in jüngeren Altersgruppen im Vergleich zur gesamten Studienpopulation geringer ausfällt. Darüber hinaus ist es beruhigend, dass andere Faktoren, z. B. ethnische Zugehörigkeit/Rasse oder Geschlecht, keinen Einfluss auf die Wirksamkeit hatten. Bei Probanden, bei denen dies der Fall war, konnte keine Wirksamkeit nachgewiesen werden

zu Studienbeginn seropositiv, aber die Untergruppe war sehr klein und die Ergebnisse gelten zu diesem Zeitpunkt eher als nicht schlüssig als als negativ.

Tisch 8 Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2, von Untergruppe – Probanden ohne Anzeichen einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Population mit auswertbarer Wirksamkeit (7 Tage).

	Impfstoffgruppe (wie randomisiert)					
	BNT162b2 (30 µg) (NA=18198)		Placebo (NA=18325)			
Wirksamkeitsendpunkt Untergruppe	n1B	Überwachung ZeitC(n2D)	n1B	Überwachung ZeitC(n2D)	VE (%)	(95 % KIe)
Gesamt	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95,0 (90,0, 97,9)	
Altersgruppe (Jahre)						
16 bis 55	5	1.234 (9897)	114	1.239 (9955)	95,6 (89,4, 98,6)	
> 55	3	0,980 (7500)	48	0,983 (7543)	93,7 (80,6, 98,8)	
≥65	1	0,508 (3848)	19	0,511 (3880)	94,7 (66,7, 99,9)	
Sex						
Männlich	3	1.124 (8875)	81	1.108 (8762)	96,4 (88,9, 99,3)	
Weiblich	5	1.090 (8536)	81	1.114 (8749)	93,7 (84,7, 98,0)	
Wettrennen						
Weiß	7	1.889 (14504)	146	1.903 (14670)	95,2 (89,8, 98,1)	
Schwarz oder Afroamerikaner. Alle	0	0,165 (1502)	7	0,164 (1486)	100,0 (31,2, 100,0)	
andereF	1	0,160 (1405)	9	0,155 (1355)	89,3 (22,6, 99,8)	
Ethnizität						
Hispanisch/Latino	3	0,605 (4764)	53	0,600 (4746)	94,4 (82,7, 98,9)	
Nicht-hispanisch/nicht-lateinamerikanisch	5	1.596 (12548)	109	1.608 (12661)	95,4 (88,9, 98,5)	
Land						
Argentinien	1	0,351 (2545)	35	0,346 (2521)	97,2 (83,3, 99,9)	
Brasilien	1	0,119 (1129)	8	0,117 (1121)	87,7 (8,1, 99,7)	
USA	6	1.732 (13359)	119	1.747 (13506)	94,9 (88,6, 98,2)	

Abkürzungen: N-Bindung = SARS-CoV-2-Nukleoprotein-Bindung; NAAT = Nukleinsäureamplifikationstest; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2; VE = Wirksamkeit des Impfstoffs.

Hinweis: Probanden, die keine serologischen oder virologischen Hinweise (vor 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis) auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2). wurden bei den Besuchen 1 und 2 nicht durch NAAT [Nasenabstrich] festgestellt) und hatten bei jedem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Einbeziehung von Dosis 2 ein negatives NAAT (Nasenabstrich).

A. N = Anzahl der Probanden in der angegebenen Gruppe.

B. n1 = Anzahl der Probanden, die die Endpunktdefinition erfüllen.

C. Gesamtüberwachungszeit in 1000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt bei allen Probanden innerhalb jeder Gruppe, bei denen ein Risiko für den Endpunkt besteht. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen reicht von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Überwachungszeitraums.

D. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Probanden.

e. Das Konfidenzintervall (CI) für VE wird basierend auf der Methode von Clopper und Pearson abgeleitet, angepasst an die Überwachungszeit.

F. Alle anderen = Indianer oder Alaska-Ureinwohner, Asiaten, hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner, gemischtrassige und nicht gemeldete Rassenkategorien.

Tisch 9 Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2, von Untergruppe – Probanden mit oder ohne Anzeichen einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Population mit auswertbarer Wirksamkeit (7 Tage).

	Impfstoffgruppe (wie randomisiert)					
	BNT162b2 (30 μg) (N^A=19965)		Placebo (N^A=20172)			
Wirksamkeitsendpunkt Untergruppe	n1[B]	Überwachung Zeit[C] (n2[D])	n1[B]	Überwachung Zeit[C] (n2[D])	VE (%)	(95 % KI[e])
Erstes Auftreten von COVID-19 7 Tage nach Dosis 2						
Gesamt	9	2.332 (18559)	169	2.345 (18708)	94,6	(89,6, 97,6)
Altersgruppe (Jahre)						
16 bis 55	6	1.309 (10653)	120	1.317 (10738)	95,0	(88,7, 98,2)
> 55	3	1.022 (7892)	49	1.028 (7956)	93,8	(80,9, 98,8)
≥65	1	0,530 (4044)	19	0,532 (4067)	94,7	(66,8, 99,9)
Sex						
Männlich	4	1.183 (9457)	85	1.170 (9342)	95,3	(87,6, 98,8)
Weiblich	5	1.149 (9102)	84	1.176 (9366)	93,9	(85,2, 98,1)
Wettrennen						
Weiß	7	1,975 (15294)	153	1.990 (15473)	95,4	(90,3, 98,2)
Schwarz oder Afroamerikaner. Alle	0	0,187 (1758)	7	0,188 (1758)	100,0	(30,4, 100,0)
anderen[F]	2	0,170 (1507)	9	0,167 (1477)	78,2	(-5,4, 97,7)
Ethnizität						
Hispanisch/Latino	3	0,637 (5074)	55	0,638 (5090)	94,5	(83,2, 98,9)
Nicht-hispanisch/nicht-lateinamerikanisch	6	1.681 (13380)	114	1.693 (13509)	94,7	(88,1, 98,1)
Land						
Argentinien	1	0,366 (2664)	36	0,367 (2684)	97,2	(83,5, 99,9)
Brasilien	2	0,134 (1274)	8	0,132 (1257)	75,4	(-23,5, 97,5)
USA	6	1.816 (14141)	124	1.830 (14287)	95.1	(89,1, 98,2)
Südafrika	0	0,015 (362)	1	0,015 (363)	100,0	(-3818,9, 100,0)
Vorheriger SARS-CoV-2-Status						
Zu Studienbeginn positiv[G]	1	0,056 (526)	1	0,060 (567)	- 7.1	(-8309,9, 98,6)
Zu Studienbeginn negativ, aber vor 7 Tagen nach Dosis 2 positiv[H]	0	0,003 (27)	1	0,004 (34)	100,0	(-6004,9, 100,0)
Negativ vor 7 Tagen nach Dosis 2[ich]	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95,0	(90,0, 97,9)
Unbekannt	0	0,059 (595)	5	0,060 (596)	100,0	(-9,6, 100,0)

Abkürzungen: N-Bindung = SARS-CoV-2-Nukleoprotein-Bindung; NAAT = Nukleinsäureamplifikationstest; VE = Wirksamkeit des Impfstoffs.
A. N = Anzahl der Probanden in der angegebenen Gruppe.
B. n1 = Anzahl der Probanden, die die Endpunktdefinition erfüllen.
C. Gesamtüberwachungszeit in 1000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt bei allen Probanden innerhalb jeder Gruppe, bei denen ein Risiko für den Endpunkt besteht. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen reicht von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Überwachungszeitraums.
D. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Probanden.
e. Das Konfidenzintervall (CI) für VE wird basierend auf der Methode von Clopper und Pearson abgeleitet, angepasst an die Überwachungszeit.

F. Alle anderen = Indianer oder Alaska-Ureinwohner, Asiaten, hawaiianische Ureinwohner oder andere pazifische Insulaner, gemischtrassige und nicht gemeldete Rassenkategorien.
G. Positives N-bindendes Antikörperergebnis bei Besuch 1, positives NAAT-Ergebnis bei Besuch 1 oder medizinische Vorgeschichte von COVID-19.
H. Negatives N-bindendes Antikörperergebnis und negatives NAAT-Ergebnis bei Besuch 1, positives NAAT-Ergebnis bei Besuch 2 oder bei einem außerplanmäßigen Besuch, falls vorhanden, vor 7 Tagen nach Dosis 2.

ich. Negatives N-bindendes Antikörper-Ergebnis bei Besuch 1, negatives NAAT-Ergebnis bei Besuch 1 und Besuch 2 und negatives NAAT-Ergebnis bei außerplanmäßigem Besuch, falls vorhanden, vor 7 Tagen nach Dosis 2.

Tisch 10 Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2, von Angeforderte Untergruppe – Probanden ohne Anzeichen einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Population mit auswertbarer Wirksamkeit (7 Tage).

	Impfstoffgruppe (wie randomisiert)					
	BNT162b2 (30 µg) (N^A=18198)		Placebo (N^A=18325)			
Wirksamkeitsendpunkt Untergruppe	n1B	Überwachung ZeitC(n2D)	n1B	Überwachung ZeitC(n2D)	VE (%)	(95 % KIe)
Gesamt	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95,0	(90,0, 97,9)
Altersgruppe (Jahre)						
12 bis 15	0	0,000 (14)	0	0,000 (13)	NE	(NO, NE)
16 bis 17	0	0,002 (52)	0	0,003 (55)	NE	(NO, NE)
18 bis 64	7	1.703 (13497)	143	1.708 (13563)	95.1	(89,6, 98,1)
65 bis 74	1	0,406 (3074)	14	0,406 (3095)	92,9	(53,1, 99,8)
≥75	0	0,102 (774)	5	0,106 (785)	100,0	(-13,1, 100,0)
Wettrennen						
Weiß	7	1.889 (14504)	146	1.903 (14670)	95,2	(89,8, 98,1)
Schwarzer oder afroamerikanischer	0	0,165 (1502)	7	0,164 (1486)	100,0	(31,2, 100,0)
Indianer oder in Alaska geborener	0	0,011 (100)	1	0,010 (96)	100,0	(-3429,0, 100,0)
Asiate	1	0,092 (764)	4	0,093 (769)	74,6	(-156,6, 99,5)
Einheimischer Hawaiianer oder anderer pazifischer Insulaner	0	0,006 (46)	1	0,003 (29)	100,0	(-2266,9, 100,0)
Gemischtrassig	0	0,042 (414)	1	0,036 (359)	100,0	(-3231,3, 100,0)
Nicht gemeldet	0	0,010 (81)	2	0,012 (102)	100,0	(-563,3, 100,0)

Abkürzungen: N-Bindung = SARS-CoV-2-Nukleoprotein-Bindung; NAAT = Nukleinsäureamplifikationstest; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2; VE = Wirksamkeit des Impfstoffs.

Hinweis: Probanden, die keine serologischen oder virologischen Hinweise (vor 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis) auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2). wurden bei den Besuchen 1 und 2 nicht durch NAAT [Nasenabstrich] festgestellt) und hatten bei jedem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Einbeziehung von Dosis 2 ein negatives NAAT (Nasenabstrich).

A. N = Anzahl der Probanden in der angegebenen Gruppe.
B. n1 = Anzahl der Probanden, die die Endpunktdefinition erfüllen.
C. Gesamtüberwachungszeit in 1000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt bei allen Probanden innerhalb jeder Gruppe, bei denen ein Risiko für den Endpunkt besteht. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen reicht von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Überwachungszeitraums.
D. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Probanden.
e. Das Konfidenzintervall (CI) für VE wird basierend auf der Methode von Clopper und Pearson abgeleitet, angepasst an die Überwachungszeit.

Tisch 11 Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2, nach Risiko Status – Probanden ohne Anzeichen einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Bewertbare Wirksamkeit (7 Tage) Population

	Impfstoffgruppe (wie randomisiert)					
	BNT162b2 (30 µg) (N[A]=18198)		Placebo (N[A]=18325)			
Wirksamkeitsendpunkt Untergruppe	n1[B]	Überwachung Zeit[C](n2[D])	n1[B]	Überwachung Zeit[C](n2[D])	VE (%)	(95 % KI[e])
Erstes Auftreten von COVID-19 7 Tage nach Dosis 2						
Gesamt	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95,0	(90,0, 97,9)
In Gefahr[F]						
Ja	4	1.025 (8030)	86	1.025 (8029)	95,3	(87,7, 98,8)
NEIN	4	1.189 (9381)	76	1.197 (9482)	94,7	(85,9, 98,6)
Altersgruppe (Jahre) und gefährdet						
16-64 und nicht gefährdet	4	0,962 (7671)	69	0,964 (7701)	94,2	(84,4, 98,5)
16-64 und gefährdet ≥65	3	0,744 (5878)	74	0,746 (5917)	95,9	(87,6, 99,2)
und nicht gefährdet ≥65	0	0,227 (1701)	7	0,233 (1771)	100,0	(29,0, 100,0)
und gefährdet	1	0,281 (2147)	12	0,279 (2109)	91,7	(44,2, 99,8)
Fettleibig[G]						
Ja	3	0,763 (6000)	67	0,782 (6103)	95,4	(86,0, 99,1)
NEIN	5	1.451 (11406)	95	1.439 (11404)	94,8	(87,4, 98,3)
Altersgruppe (Jahre) und fettleibig						
16-64 und nicht fettleibig	4	1.107 (8811)	83	1.101 (8825)	95,2	(87,3, 98,7)
16-64 und fettleibig	3	0,598 (4734)	60	0,609 (4789)	94,9	(84,4, 99,0)
≥65 und nicht fettleibig	1	0,343 (2582)	12	0,338 (2567)	91,8	(44,5, 99,8)
≥65 und fettleibig	0	0,165 (1265)	7	0,173 (1313)	100,0	(27,1, 100,0)

Abkürzungen: N-Bindung = SARS-CoV-2-Nukleoprotein-Bindung; NAAT = Nukleinsäureamplifikationstest; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2; VE = Wirksamkeit des Impfstoffs.

Hinweis: Probanden, die keine serologischen oder virologischen Hinweise (vor 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis) auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2). wurden bei den Besuchen 1 und 2 nicht durch NAAT [Nasenabstrich] festgestellt) und hatten bei jedem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Einbeziehung von Dosis 2 ein negatives NAAT (Nasenabstrich).

A. N = Anzahl der Probanden in der angegebenen Gruppe.

B. n1 = Anzahl der Probanden, die die Endpunktdefinition erfüllen.

C. Gesamtüberwachungszeit in 1000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt bei allen Probanden innerhalb jeder Gruppe, bei denen ein Risiko für den Endpunkt besteht. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen reicht von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Überwachungszeitraums.

D. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Probanden.

e. Das Konfidenzintervall (CI) für VE wird basierend auf der Methode von Clopper und Pearson abgeleitet, angepasst an die Überwachungszeit.

F. Als gefährdet gelten mindestens eine der Kategorien Charlson Comorbidity Index (CMI) oder Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m^2).2).

G. Fettleibig ist definiert als BMI ≥30 kg/m^2.

Nachfolgend wird die Wirksamkeit des Impfstoffs nach verschiedenen Altersuntergruppen im Einklang mit den in der Fachinformation enthaltenen Informationen dargestellt.

Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes Auftreten von COVID-19 ab 7 Tagen nach Dosis 2, nach Altersuntergruppe – Teilnehmer ohne Anzeichen einer Infektion und Teilnehmer mit oder ohne Anzeichen einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Bevölkerung mit auswertbarer Wirksamkeit (7 Tage).

Erstes Auftreten von COVID-19 7 Tage nach Dosis 2 bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer früheren Erkrankung SARS-CoV-2-Infektion*			
Untergruppe	**COVID-19-mRNA Impfstoff** **N[A]=18.198** **Fälle** n1[B] Überwachungszeit[C] (n2[D])	**Placebo** **N[A]=18.325** **Fälle** n1[B] Überwachungszeit[C] (n2[D])	**Wirksamkeit des Impfstoffs** % (95 %-KI)[F]
Alle Schulfächer[e]	8 2.214 (17.411)	162 2.222 (17.511)	95,0 (90,0, 97,9)
16 bis 64 Jahre	7 1.706 (13.549)	143 1.710 (13.618)	95,1 (89,6, 98,1)
65 Jahre und älter	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7, 99,9)
65 bis 74 Jahre	1 0,406 (3074)	14 0,406 (3095)	92,9 (53,1, 99,8)
75 Jahre und älter	0 0,102 (774)	5 0,106 (785)	100,0 (-13,1, 100,0)

Hinweis: Bestätigte Fälle wurden durch Reverse Transkription-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und mindestens 1 Symptom im Zusammenhang mit COVID-19 ermittelt [*Falldefinition: (mindestens 1 von) Fieber, neuer oder verstärkter Husten, neuer oder verstärkter Kurzatmigkeit Atembeschwerden, Schüttelfrost, neue oder verstärkte Muskelschmerzen, neuer Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall oder Erbrechen.]

* Teilnehmer, die keine serologischen oder virologischen Hinweise (vor 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis) auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2 nicht). wurden durch Nukleinsäureamplifikationstests (NAAT) [Nasenabstrich] bei den Besuchen 1 und 2 nachgewiesen) und hatten bei jedem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Einbeziehung von Dosis 2 ein negatives NAAT (Nasenabstrich).

A. N = Anzahl der Teilnehmer in der angegebenen Gruppe.

B. n1 = Anzahl der Teilnehmer, die die Endpunktdefinition erfüllen.

C. Gesamtüberwachungszeit in 1000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt bei allen Probanden innerhalb jeder Gruppe, bei denen ein Risiko für den Endpunkt besteht. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen reicht von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Überwachungszeitraums.

D. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Probanden.

e. Bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 15 Jahren wurden keine bestätigten Fälle identifiziert.

F. Das Konfidenzintervall (CI) für die Wirksamkeit des Impfstoffs wird basierend auf der Methode von Clopper und Pearson abgeleitet, angepasst an die Überwachungszeit.

Wirksamkeit des Impfstoffs bei schweren COVID-19-Fällen, abschließende Analyse

Unter den Teilnehmern ohne Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während der Impfung betrug die geschätzte VE gegen schweres COVID-19, das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, 66,4 %, mit 1 bzw. 3 Fällen in der BNT162b2- bzw. Placebo-Gruppe (Tabelle 12). Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit für eine tatsächliche Wirksamkeit des Impfstoffs von mehr als 30 % liegt bei 74,29 %, was aufgrund der geringen Anzahl schwerer Fälle, die nach Dosis 2 in der Studie beobachtet wurden, das vorgegebene Erfolgskriterium von >98,6 % für diesen Endpunkt nicht erfüllte.

Folglich endete die statistische Prüfung nachfolgender sekundärer Endpunkte (d. h. der zusätzlichen sekundären Endpunkte im Zusammenhang mit einer schweren Erkrankung mit vorab festgelegter Kontrolle des gesamten Typ-1-Fehlers). Es wurden jedoch beschreibende Zusammenfassungen für die zusätzlichen Endpunkte bereitgestellt.

Tisch 12 Wirksamkeit des Impfstoffs – Erstes schweres COVID-19-Auftreten sieben Tage nach Dosis 2 – Probanden ohne Anzeichen einer Infektion vor 7 Tagen nach Dosis 2 – Population mit auswertbarer Wirksamkeit (7 Tage).

	Impfstoffgruppe (wie randomisiert)						
	BNT162b2 (30 μg) (NA=18198)		Placebo (NA=18325)				
Wirksamkeitsendpunkt	n1B	Überwachung ZeitC(n2D)	n1B	Überwachung ZeitC(n2D)	VE (%)	(95 % KIe)	Pr (VE >30 % | Daten)F
Erste schwere COVID-19-Erkrankung Auftreten ab 7 Tagen nach Dosis 2	1	2,215 (17411)	3	2,232 (17511)	66,4	(-124,8, 96,3)	0,7429

Abkürzungen: N-Bindung = SARS-CoV-2-Nukleoprotein-Bindung; NAAT = Nukleinsäureamplifikationstest; SARS-CoV-2 = schweres akutes respiratorisches Syndrom Coronavirus 2; VE = Wirksamkeit des Impfstoffs.

Hinweis: Probanden, die keine serologischen oder virologischen Hinweise (vor 7 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis) auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion hatten (d. h. N-bindender Antikörper [Serum] negativ bei Besuch 1 und SARS-CoV-2). wurden bei den Besuchen 1 und 2 nicht durch NAAT [Nasenabstrich] festgestellt) und hatten bei jedem außerplanmäßigen Besuch vor 7 Tagen nach Einbeziehung von Dosis 2 ein negatives NAAT (Nasenabstrich).

A. N = Anzahl der Probanden in der angegebenen Gruppe.
B. n1 = Anzahl der Probanden, die die Endpunktdefinition erfüllen.
C. Gesamtüberwachungszeit in 1000 Personenjahren für den angegebenen Endpunkt bei allen Probanden innerhalb jeder Gruppe, bei denen ein Risiko für den Endpunkt besteht. Der Zeitraum für die Erfassung von COVID-19-Fällen reicht von 7 Tagen nach Dosis 2 bis zum Ende des Überwachungszeitraums.
D. n2 = Anzahl der für den Endpunkt gefährdeten Probanden.
e. Das glaubwürdige Intervall für VE wurde mithilfe eines Beta-Binomialmodells berechnet, wobei das vorherige Beta (0,700102, 1) an die Überwachungszeit angepasst wurde. Weitere Einzelheiten finden Sie im statistischen Analyseplan, Anhang 2.
F. Die Posteriorwahrscheinlichkeit (Pr) wurde mithilfe eines Beta-Binomialmodells berechnet, wobei das vorherige Beta (0,700102, 1) an die Überwachungszeit angepasst wurde. Weitere Einzelheiten finden Sie im statistischen Analyseplan, Anhang 2.

Zusammenfassung der Hauptstudie

Die folgende Tabelle fasst die Wirksamkeitsergebnisse der Hauptstudie zusammen, die den vorliegenden Antrag unterstützt. Diese Zusammenfassung sollte im Zusammenhang mit der Diskussion über die klinische Wirksamkeit sowie der Nutzen-Risiko-Bewertung gelesen werden (siehe spätere Abschnitte).

Tabellen 13 Zusammenfassung der Wirksamkeit für Versuch C4591001

Titel: Eine placebokontrollierte, randomisierte, beobachterblinde Dosisfindungsstudie der Phasen 1/2/3 zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit von SARS-COV-2-RNA-Impfstoffkandidaten gegen COVID-19 bei gesunden Personen		
Studienkennung	C4591001	
Design	Phase 1/2/3 randomisiert, beobachterblind, placebokontrolliert	
	Nachkontrolle der Wirksamkeit Follow-up zur Sicherheit	Bis 14. November 2020 Mindestens 1 Monat, im Mittel 2 Monate
Hypothese	Überlegenheit des Impfstoffs gegenüber Placebo hinsichtlich der Wirksamkeit des Impfstoffs	
Behandlungsgruppen	Aktiver Arm	BNT162b2 (30 μg), 2 Dosen im Abstand von 21 Tagen, 22.000 randomisiert

<table>
<tr><td></td><td colspan="2">Steuerarm</td><td>Kochsalzlösung-Placebo, 2 Dosen im Abstand von 21 Tagen,
22.000 randomisiert</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Endpunkte
Und
Definitionen</td><td>Erste Grundschule
Endpunkt</td><td>VE-7d-nein-
SARS-CoV-2</td><td>COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Follow-up bei
Teilnehmern ohne Nachweis einer Vergangenheit
SARS-CoV-2-Infektion vor und während der Impfung
Behandlungsschema – bestätigte Fälle ≥7 Tage nach Dosis 2</td></tr>
<tr><td>Zweite Grundschule
Endpunkt</td><td>VE-7d-
Nein Ja-
SARS-CoV-2</td><td>COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Follow-up
bei Teilnehmern mit und ohne Nachweis der Vergangenheit
SARS-CoV-2-Infektion vor und während der Impfung –
bestätigte Fälle ≥7 Tage nach Dosis 2.</td></tr>
<tr><td>Sekundär
Endpunkt</td><td>VE-14d-nein-
Nein Ja-
SARS-CoV-2</td><td>COVID-19 mindestens 14 Tage nach Dosis 2 bestätigt:
COVID-19-Inzidenz pro 1000 Personenjahre Nachbeobachtung
bei Teilnehmern entweder (1) ohne oder (2)
mit und ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Erkrankung
Infektion vor und während der Impfung – bestätigte
Fälle ≥ 14 Tage nach Dosis 2</td></tr>
<tr><td>Sekundär
Endpunkt</td><td>VE-7d/14d-
nein-nein/ja-
SARS-Cov-
2-Schwerwiegend</td><td>Schweres COVID-19: Inzidenz pro 1000 Personenjahre
der Nachbeobachtung bei Teilnehmern entweder (1) ohne oder (2)
mit und ohne Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Erkrankung
Infektion vor und während der Impfung – bestätigte Fälle
entweder (1) ≥7 Tage nach Dosis 2 oder
(2) ≥14 Tage nach Dosis 2</td></tr>
<tr><td>Datenbanksperre</td><td colspan="3">14. November 2020</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td colspan="4"><u>Ergebnisse und Analyse</u></td></tr>
<tr><td>Beschreibung der Analyse</td><td colspan="3">Primäranalyse</td></tr>
<tr><td>Analysepopulation</td><td colspan="3">Gemäß Protokoll, Population mit auswertbarer Wirksamkeit</td></tr>
<tr><td rowspan="7">Effektschätzung pro Vergleich

VE=100x (1-IRR)
IRR= FallN/GruppeN

Das glaubwürdige Intervall für VE wurde mit berechnet A Beta-Binomialmodell mit vorheriger Beta (0,700102, 1) angepasst für Überwachungszeit.,

Posterior-Wahrscheinlichkeit (Pr) wurde berechnet unter Verwendung eines Beta-Binoms Modell mit vorheriger Beta (0,700102, 1) angepasst für Überwachungszeit.</td><td rowspan="4">Primär
Endpunkt</td><td>VE-7d-kein-SARS-CoV-2
Bewertbare Wirksamkeit
Bevölkerung</td><td>Fälle im aktiven Arm N=8/18198 Fälle im Placebo-Arm N=
162/18325</td></tr>
<tr><td>Impfstoff
Wirksamkeit VE %</td><td>95,0</td></tr>
<tr><td>95 % glaubwürdig
Intervall</td><td>90,3, 97,6</td></tr>
<tr><td>Pr (VE >30 %
|Daten)</td><td>> 0,9999</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Co-Primär</td><td>VE-7d-nein/ja-SARS-CoV-2
Bewertbare Wirksamkeit
Bevölkerung</td><td>Fälle im aktiven Arm N=9/18559 Fälle im Placebo-Arm N=
169/18708</td></tr>
<tr><td>Wirksamkeit des Impfstoffs VE
%</td><td>94,6</td></tr>
<tr><td>95 % glaubwürdig
Intervall</td><td>89,9, 97,3</td></tr>
</table>

		Pr (VE >30 % |Daten)	> 0,9999
	Sekundär Endpunkt	VE-14d-nein- SARS-CoV-2	Fälle im aktiven Arm N=8/18175 Fälle im Placebo-Arm N= 139/18261
		Wirksamkeit des Impfstoffs VE %	94,2
		95 % glaubwürdig Intervall	88,7, 97,2
		Pr (VE >30 % |Daten)	> 0,9999
	Sekundär Endpunkt	VE-14d-nein/ja-SARS-CoV-2	Fälle im aktiven Arm N=8/19965 Fälle im Placebo-Arm N= 144/20171
		Wirksamkeit des Impfstoffs VE %	94,4
		95 % glaubwürdig Intervall	89,1, 97,3
		Pr (VE >30 % |Daten)	> 0,9999
	Sekundär Endpunkt	VE-7d-kein-SARS-CoV-2-schwer	Fälle im aktiven Arm N=1/18198 Fälle im Placebo-Arm N=3/18325
		Wirksamkeit des Impfstoffs VE %	66,4
		95 % glaubwürdig Intervall	- 124,8, 96,3
		Pr (VE >30 % |Daten)	0,7429
Anmerkungen	Subgruppenanalysen stützen die Gesamtergebnisse, z. B. scheinen auch ältere Menschen und Patienten mit Risikofaktoren geschützt zu sein.		

2.5.3. Diskussion zur klinischen Wirksamkeit

Design und Durchführung klinischer Studien

Die Wirksamkeit des ausgewählten Impfstoffs BNT162b2 wurde in einer Schlüsselstudie, der BNT162-02-Studie, untersucht. Hierbei handelt es sich um eine Phase 1/2/3, multizentrische, multinationale, randomisierte, placebokontrollierte, beobachterblinde Dosisfindungsstudie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Impfstoffkandidaten an Probanden, die gesund sind oder klinisch stabile Komorbiditäten haben. Die während des Phase-1-Teils dieser Studie generierten Sicherheits- und Immunogenitätsdaten unterstützten die Auswahl von BNT162b2 mit 30 µg als Prime/Boost-Regime (im Abstand von 21 Tagen) als Impfstoffkandidaten für den Übergang in Phase 2/3.

Phase 2/3 war darauf ausgelegt, die Wirksamkeit von BNT162b2 zu bewerten und zusätzliche Sicherheits- und Immunogenitätsdaten in einer größeren Population bereitzustellen. Das Studiendesign der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie ist insgesamt akzeptabel und entspricht den geltenden Leitlinien. Im Phase-2/3-Teil wurden etwa 44.000 Teilnehmer zu gleichen Teilen randomisiert und sollten im Abstand von 21 Tagen zwei Dosen des COVID-19-mRNA-Impfstoffs oder ein Placebo erhalten. In die Wirksamkeitsanalysen wurden Teilnehmer einbezogen, die ihre zweite Impfung innerhalb von 19 bis 42 Tagen nach ihrer ersten Impfung erhielten. Es ist geplant, dass die Teilnehmer weiterverfolgt werden

bis zu 24 Monate nach Dosis 2, zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit gegen COVID-19. Es handelt sich um eine Beobachter-Blindstudie, die als akzeptabel angesehen wird, da sich Placebo und Impfstoff optisch unterschieden. Randomisierung und Verblindung wurden als akzeptabel angesehen.

Die allgemeinen Einschluss- und Ausschlusskriterien sind akzeptabel und die Studienpopulation gilt als repräsentativ für die Zielpopulation für die Impfung, einschließlich Personen mit einem höheren Risiko für eine schwere Erkrankung, d. h. Alter über 65 Jahre (>20 % ohne Altersobergrenze) und relevanten Grunderkrankungen (46 %, z. B. Fettleibigkeit, chronische Lungenerkrankungen, Diabetes, Bluthochdruck und Herz-Kreislauf-Erkrankungen). Immungeschwächte Probanden sowie schwangere oder stillende Frauen wurden von der Studie ausgeschlossen. Probanden mit bekannter stabiler Infektion mit HIV, HBV, HCV könnten eingeschrieben werden. Darüber hinaus wurden Personen ausgeschlossen, bei denen zuvor eine klinische oder mikrobiologische Diagnose von COVID-19 bestand, da die natürliche Infektion die Immunogenität des Impfstoffs beeinträchtigen würde.

Die Studie rekrutierte hauptsächlich in den USA, es wurden aber auch andere Standorte weltweit einbezogen.

Der primäre Endpunkt (laborbestätigtes symptomatisches COVID-19 bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion bis zu 7 Tage nach Erhalt der zweiten Dosis und dann bei allen Teilnehmern unabhängig vom Serostatus) wird als relevant angesehen der Zweck, die Wirksamkeit des Impfstoffs festzustellen.

Genomische SARS-CoV-2-RNA wurde in Nasenabstrichproben mit dem Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 PCR-Assay auf dem GeneXpert Molecular Diagnostic System nachgewiesen. Diese Methode erkennt 2 Strukturgene von SARS-CoV-2: E und N2. Es wurde eine Validierung dieser Methode durchgeführt und zusätzlich wurde dem Test von der FDA eine EUA ausgestellt. Zur Beurteilung der analytischen Nachweisgrenze wurden Lebendviren und kommerzielle Kontrollen (AccuPlexTM SARS-CoV-2) verwendet. Die klinische Sensitivität und Spezifität wurden im Vergleich zu Ergebnissen bewertet, die mit einer anderen von der FDA zugelassenen Echtzeit-RT-PCR-Methode mit positiven oder negativen klinischen Proben und Proben aus der Zeit vor der Pandemie erzielt wurden. Die Ergebnisse zeigten, dass der Cepheid Xpert Xpress PCR-Assay eine empfindliche und spezifische Methode zum Nachweis von SARS-CoV-2-RNA in Nasenabstrichen ist. Die Positivitätsrate bei Selbstabstrichen ist ähnlich wie bei Ortsabstrichen, 3,7 % bzw. 4,7 % positiv bei Selbstabstrichen bzw. Ortsabstrichen in der BNT162b2-Gruppe.

Der dritte sekundäre Hauptendpunkt bewertete die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen schwere Fälle der Krankheit (definiert als bestätigtes COVID-19 mit Vorliegen mindestens eines vordefinierten Schweregradkriteriums), um festzustellen, ob der Impfstoff die Inzidenz bestätigter schwerer COVID-19-Erkrankungen verringerte bei Teilnehmern ohne serologische oder virologische Hinweise auf eine frühere SARS-CoV-2-Infektion, 7 bis 14 Tage nach der zweiten Dosis. Die Prävention schwerer Erkrankungen ist ein wichtiger Endpunkt, aber die relative Seltenheit schwerer Fälle würde entweder eine sehr große Studienpopulation und/oder eine sehr lange Studiendauer erfordern, um sicherzustellen, dass eine ausreichende statistische Aussagekraft erreicht wird. Daher ist es als sekundärer Endpunkt akzeptabel.

Die sekundären und explorativen Endpunkte der Immunogenität gelten als akzeptabel.

Es handelt sich um eine ereignisgesteuerte Studie. Dieser fallorientierte Ansatz wird als angemessen erachtet, da die Häufungsrate der Fälle nicht sicher war, was eine schnelle Beurteilung der Wirksamkeit im Falle einer hohen Angriffsrate ermöglichen könnte. Unter der Annahme einer tatsächlichen VE von 60 % nach der zweiten Dosis des Prüfpräparats ergeben insgesamt etwa 164 erstmals bestätigte COVID-19-Erkrankungsfälle eine 90 %ige Aussagekraft, um mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine tatsächliche VE > 30 % schließen zu können, was ein frühzeitiges Absetzen aus Wirksamkeitsgründen ermöglicht bei der IA. Das Randomisierungsverfahren wird als geeignet erachtet, Störfaktoren zu kontrollieren.

Die statistischen Methoden sind insgesamt akzeptabel. Es wird nicht erwartet, dass der verwendete Bayesian-Ansatz die Entscheidungen aus dem Hypothesentestverfahren beeinflusst. Aus Gründen der Konsistenz und einfacheren Interpretation werden die Clopper-Pearson-Konfidenzintervalle anstelle der Bayes'schen glaubwürdigen Intervalle in die Fachinformation einbezogen. Von den vier vorgeplanten Zwischenanalysen wurde nur eine durchgeführt und auch die Endanalyse eingereicht. Diese Analysen liefern äußerst konsistente Ergebnisse mit VE weit entfernt von der Grenze der Nullhypothese

von 30 %. Die Konfidenzintervalle wurden nicht an die Multiplizität angepasst, was in diesem Zusammenhang als akzeptabel angesehen wird.

Man könnte zwar argumentieren, dass Alpha nach einem gruppensequenziellen Design zugewiesen werden könnte, da jedoch keine fehlgeschlagene Zwischenanalyse durchgeführt wurde, kann das der Zwischenanalyse zugewiesene Alpha in die endgültige Analyse zurückgeführt werden. Daher hätte die endgültige Analyse auf dem Niveau des vollständigen Alphas durchgeführt werden können und die Abdeckungswahrscheinlichkeit des „naiven" Konfidenzintervalls wird daher als korrekt angesehen.

Die Zwischen- und Endanalysen werden in einer auswertbaren Wirksamkeitspopulation von Teilnehmern durchgeführt, die die beiden Dosen innerhalb des vordefinierten Zeitfensters erhalten, wobei Probanden mit anderen schwerwiegenden Protokollabweichungen ausgeschlossen werden, um eine Best-Case-Schätzung der Impfstoffwirksamkeit zu erhalten. Allerdings könnte dieser Ansatz aufgrund des Ausschlusses von Probanden zu einer Verzerrung führen. Aus diesem Grund werden Sensitivitätsanalysen zur Beurteilung von VE durchgeführt, die auf allen im Labor bestätigten Fällen basieren, bei denen die Symptome zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der ersten Dosis (Dosis 1, Gesamtwirksamkeitspopulation) und 7 Tage nach der zweiten Dosis (Dosis 2, Gesamtwirksamkeitspopulation) auftraten. wurden durchgeführt, ohne Teilnehmer mit größeren Protokollabweichungen auszuschließen.

Insgesamt wird der Studienbericht inklusive der Abschlussanalyse als ausreichend erachtet. Dies ist nicht der Abschlussbericht der Studie, da die Studie voraussichtlich insgesamt 24 Monate dauern wird.

Basisdaten

Zum Stichtag 14. November 2020 war die Disposition der 38.000 Teilnehmer in der BNT162b2- und der Placebo-Gruppe ähnlich. Insgesamt erhielten 0,2 % der Teilnehmer keinen Studienimpfstoff. Ein kleiner Prozentsatz der Teilnehmer brach die Studienimpfung nach Dosis 1 und vor Dosis 2 ab (0,6 %). Auch die Abbruchgründe waren ausgewogen. Zu den am häufigsten gemeldeten Gründen für den Abbruch gehörten: Nicht mehr Erfüllung der Zulassungskriterien (0,3 % BNT162b2; 0,4 % Placebo; der häufigste Grund war eine frühere klinische oder mikrobiologische Diagnose von COVID-19), Rücktritt des Teilnehmers und Nebenwirkungen (jeweils 0,1 %). Behandlungsgruppen).

Die Verteilung der demografischen Merkmale und anderer Ausgangsmerkmale war in beiden Armen unter den Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion bis zu 7 Tage nach Dosis 2 in der endgültigen Analyse der auswertbaren Wirksamkeitspopulation ähnlich. Insgesamt waren die meisten Teilnehmer Weiße (82,8 %) und Nicht-Hispanoamerikaner/Nicht-Latino-Amerikaner (72,7 %) (26,8 % der hispanischen/lateinamerikanischen Ethnie), das Durchschnittsalter betrug 52,0 Jahre und etwa 49 % waren weiblich. 42,6 % der Teilnehmer gehörten der älteren Altersgruppe (>50 Jahre) an, 26 % der Teilnehmer waren über 65 Jahre alt und 0,7 % (112 Probanden) der Teilnehmer waren Jugendliche (12–17 Jahre). In 75-85 Jahren und
In der Altersgruppe > 85 Jahre waren 837 bzw. 5 Teilnehmer mit BNT162b2 (Dosis 2, Gesamtwirksamkeit) geimpft worden.

In beiden Behandlungsgruppen wiesen 20,5 % eine Komorbidität auf (gemäß dem Charlson-Komorbiditätsindex). Die am häufigsten gemeldeten Komorbiditäten waren Diabetes (mit und ohne chronische Komplikationen, 8,4 %) und Lungenerkrankungen (7,8 %) und wurden in jeder Gruppe mit ähnlicher Häufigkeit gemeldet. Übergewichtige Teilnehmer machten 35,1 % der Sicherheitspopulation aus. Insgesamt waren 120 Probanden HIV-positiv und gleichmäßig auf die Behandlungsgruppen verteilt.

Wirksamkeitsdaten und zusätzliche Analysen

Die Population für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts umfasste 36.621 Teilnehmer im Alter von 12 Jahren und älter (18.242 in der Impfstoffgruppe und 18.379 in der Placebogruppe), die bis zu 7 Tage danach keine Hinweise auf eine frühere Infektion mit SARS-CoV-2 hatten die zweite Dosis.

Die erste Zwischenanalyse zur Impfstoffwirksamkeit (VE) wurde am 8. November 2020 von einem IDMC durchgeführt. Der Datenstichtag war der 04.11.2020, als insgesamt 94 bestätigte COVID-19-Fälle auftraten. In der BNT162b2-Gruppe gab es 4 COVID-19-Fälle im Vergleich zu 90 in der Gruppe gemeldeten COVID-19-Fällen

Placebo-Gruppe. Diese Daten ergaben eine Wirksamkeit des Impfstoffs von 95,5 % (95 %-KI: 88,8 %, 97,5 %) bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer Infektion bis zu 7 Tage nach Dosis 2 und eine posteriore Wahrscheinlichkeit von >99,99 % für die tatsächliche Wirksamkeit des Impfstoffs von mehr als 30 %. Konditionierung auf verfügbaren Daten. Teilnehmer der ersten Zwischenanalyse wurden auch in die Endanalyse einbezogen.

Der Datenschluss für die abschließende Wirksamkeitsanalyse war der 14. November 2020, als insgesamt 170 bestätigte COVID-19-Fälle auftraten.

Die Schutzwirkung bei Probanden ohne vorherige Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion ab 7 Tagen nach Dosis 2 war hoch und betrug 95,0 % (95 %-KI: 90,0; 97,9) in der primären Wirksamkeitspopulation (8 Fälle und 162 Fälle in der BNT162b2- und Placebo-Gruppen). Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit von >99,99 % für den wahren VE von mehr als 30 % erfüllte das vorab festgelegte Erfolgskriterium von >98,6 % für diesen Endpunkt.

Bei Teilnehmern ohne Anzeichen einer SARS-CoV-2-Infektion vor und während der Impfung betrug die VE gegen bestätigtes COVID-19, das mindestens 14 Tage nach Dosis 2 auftrat, 94,2 %, 95 %-KI (88,7 %, 97,2 %) (8 und 139 Fälle). in der BNT162b2- bzw. Placebo-Gruppe) mit einer A-posteriori-Wahrscheinlichkeit (VE≥30 %/Daten) von >99,99 %.

Etwas mehr Probanden in der Placebogruppe hatten Symptome von COVID-19, ohne dass es sich dabei um einen durch PCR bestätigten Fall handelte. Dies spiegelt sich auch in etwas mehr Probanden im Placebo-Arm wider, deren Ergebnisse aus dem Abstrich nicht verfügbar sind. Für den primären Endpunkt wurde eine Sensitivitätsanalyse fehlender Labordaten mit den verfügbaren Daten durchgeführt. Dabei wurde von einer höheren als der beobachteten Fallrate ausgegangen, wenn fehlende Wirksamkeitsendpunkte nur von Teilnehmern der BNT162b2-Gruppe unterstellt wurden, um potenziell nicht erkennbare fehlende, nicht zufällige (MNAR) Effekte widerzuspiegeln die für die Wirksamkeitsergebnisse der Studie ungünstig sind. Es wurden 500 Imputationen durchgeführt, die mit der SAS PROC MI Fully Conditional Specification (FCS)-Methode erstellt wurden. Jede Imputation ergänzte die fehlenden Laborergebnisse auf der Grundlage eines logistischen Regressionsmodells auf Probandenebene. Die VE nach der Imputation betrug über 80 %, auch bei einer bis zu 15-fachen Steigerung der Positivitätsrate, angewendet auf die BNT162b2-Gruppe. Es bestehen daher keine Bedenken, dass dieses leichte Ungleichgewicht zu einer signifikanten Verzerrung der unten dargestellten Ergebnisse geführt hat.

Das 2-Dosen-Schema wird sowohl aufgrund der Immunreaktionen als auch der tatsächlichen Wirksamkeitsergebnisse als gerechtfertigt angesehen. In der mITT-Population (Dosis 1 All Available Efficiency) traten nach Dosis 1 in der BNT162b2-Gruppe (n = 21.314 Probanden) unabhängig vom Nachweis einer Infektion vor oder während der Impfung 50 Fälle von COVID-19 auf, verglichen mit 275 Fällen in der Placebogruppe (n=21.258 Probanden). Bemerkenswert ist, dass in der BNT162b2-Gruppe die meisten Fälle (36/(50)) vor Dosis 2 auftraten. Die geschätzte VE gegen bestätigtes COVID-19, das nach Dosis 1 auftrat, betrug 82 % (2-seitiges 95 %-KI: 75,6 %, 86,9 %) , mit einer geschätzten VE von 52,4 % (2-seitiges 95 %-KI: 29,5 %, 68,4 %) gegen bestätigtes COVID-19, das nach Dosis 1, aber vor Dosis 2 auftritt.

Die kumulativen Inzidenzkurven für das erste Auftreten von COVID-19 nach Dosis 1 (alle verfügbaren Wirksamkeitspopulationen) zeigten, dass der Ausbruch der COVID-19-Erkrankung sowohl für die BNT162b2- als auch für die Placebogruppe bis etwa 14 Tage nach Dosis 1 ähnlich aufzutreten scheint. Anschließend weichen die kumulativen Kurven voneinander ab wobei sich in der Placebo-Gruppe mehr Fälle häuften als in der BNT162b2-Gruppe. Während der Nachbeobachtungszeit von etwa zwei Monaten nach der zweiten Dosis ist die kumulative Kurve von BNT162b2 stabil, was nicht auf einen nachlassenden Schutz hindeutet. Eine längere Nachbeobachtung ist erforderlich, um die Dauer der Wirksamkeit des Impfstoffs beim Schutz vor der Krankheit zu untersuchen.

Für beide primären Endpunkte wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der VE nach Untergruppe nach Altersgruppe, Land, ethnischer Zugehörigkeit, Geschlecht oder Rasse in der Population mit auswertbarer Wirksamkeit der Dosis 2 beobachtet, wobei die VE-Schätzungen zwischen 91,2 % und 100,0 % lagen. Die Wirksamkeit war in allen relevanten Untergruppen konsistent.

Die Ergebnisse bei älteren Menschen sind von großer Bedeutung, da das zunehmende Alter ein bekannter Risikofaktor für schwere Erkrankungen und Todesfälle ist. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher beruhigend und deuten auf eine hohe Schutzwirkung bei Probanden ab 65 Jahren hin (95 %, 95 %-KI: 66,8; 99,9). Es gab keinen Hinweis darauf

verringerte Wirksamkeit bei Probanden ≥ 75 Jahre, obwohl die Anzahl der Fälle gering war (0 in der Impfstoffgruppe und 5 in der Placebogruppe). Darüber hinaus ist die Anzahl der Probanden über 85 Jahre alt (5 Probanden) sehr begrenzt, sodass der Einfluss der Immunoseneszenz auf die Wirksamkeit des Impfstoffs bei diesen sehr alten Personen ungewiss bleibt.

Unter Teilnehmern ohne vorherige Hinweise auf eine SARS-CoV-2-Infektion vor und während der Impfung gilt VE für Teilnehmer mit einem Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung, einschließlich derjenigen mit einer oder mehreren Komorbiditäten, die das Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung erhöhen (z. B. Asthma, Fettleibigkeit mit (Body-Mass-Index (BMI) ≥30 kg/m2, chronische Lungenerkrankung, Diabetes mellitus, Bluthochdruck) betrug 95,3 %, verglichen mit 94,7 % bei den nicht gefährdeten Personen. Die VE für Teilnehmer im Alter von 65 Jahren und einem Risiko betrug 91,7 %, im Vergleich zu 100 % für Teilnehmer im Alter von 65 Jahren und ohne Risiko. VE war bei adipösen (95,4 %) und nicht adipösen (94,8 %) Teilnehmern ähnlich. Die VE nach Komorbiditätsstatus sind wie folgt: Herz-Kreislauf (VE 100,0 (-0,8, 100,0)), chronische Lungenerkrankung (93,0 (54,1, 99,8)), Diabetes (94,7 (66,8, 99,9)), Bluthochdruck (95,4 (82,6, 99,5)).)).

Schwere Krankheitsfälle traten in der Studie selten auf: 1 Fall in der Impfstoffgruppe und 4 Fälle in der Placebogruppe (ein Fall in der gesamten auswertbaren Population) 7 Tage nach der zweiten Impfung. Keiner der schweren Fälle war zu Beginn positiv für SARS-CoV-2.

In der auswertbaren Wirksamkeitspopulation, also Probanden ohne Anzeichen einer früheren SARS-CoV-2-Infektion, betrug die geschätzte VE gegen schweres COVID-19, das mindestens 7 Tage nach Dosis 2 auftrat, 66,4 % (95 %-KI: - 124,8 %: 96,3 %). Die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit für den wahren VE von mehr als 30 % beträgt 74,29 % (7 Tage) und 74,32 % (14 Tage), was das vorab festgelegte Erfolgskriterium für diesen Endpunkt nicht erfüllte, daher kann zum jetzigen Zeitpunkt keine verlässliche Schlussfolgerung gezogen werden. Während die Daten zu schwerem COVID-19 begrenzt sind, sind die Erfahrungen mit anderen Impfstoffen (Rotavirus- und Influenza-Impfstoffe mit bekannter Wirksamkeit gegen leichte Erkrankungen, aber besserer Wirksamkeit gegen schwere Erkrankungen) in Verbindung mit der hohen beobachteten Impfstoffwirksamkeit, die für BNT162b2 bei allen COVID-19-Fällen beobachtet wurde Populationen mit irgendeiner Komorbidität geben die Gewissheit, dass der Impfstoff wahrscheinlich schwere Erkrankungen verhindern wird. Eine genaue Einschätzung seiner Schutzwirkung fehlt jedoch derzeit. Der Abschlussbericht der Studie kann zusätzliche Daten enthalten, sofern die Studie randomisiert mit einer Placebogruppe fortgesetzt wird.

Der zweite primäre Endpunkt – VE bei Teilnehmern mit und ohne vorherigem Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion – erbrachte ähnliche Ergebnisse wie derjenige in der Bevölkerung, ausgenommen diejenigen ohne Anzeichen einer vorherigen Infektion. Allerdings basiert die Analyse größtenteils auf Ereignissen bei Probanden ohne Anzeichen einer früheren Infektion und liefert daher keine zusätzlichen Informationen.

Es ist nicht möglich, Rückschlüsse auf die Wirksamkeit des Impfstoffs bei Probanden mit früherer COVID-19-Erkrankung oder Anzeichen einer Infektion mit SARS-CoV2 zu ziehen, da nur eine kleine Anzahl von Probanden zu Studienbeginn seropositiv war (ungefähr 550 in jeder Impfstoff- und Placebogruppe). und in dieser Untergruppe wurden nur 2 Krankheitsfälle gemeldet (1 in jeder Gruppe). Im Laufe der Studie werden möglicherweise weitere Daten verfügbar, es ist jedoch aus mehreren Gründen unwahrscheinlich, dass die Studie schlüssige Beweise liefern kann (z. B. ist es sehr wahrscheinlich, dass die Anzahl der seropositiven Probanden begrenzt bleibt und dies auch der Fall sein wird). eine geringere Erkrankungsinzidenz bei seropositiven Placebo-Empfängern im Vergleich zu seronegativen Placebo-Empfängern aufgrund des bestehenden Teilschutzes). Das Ausmaß des zusätzlichen Schutzes bei seropositiven Probanden ist derzeit ungewiss. Wirksamkeitsstudien können uns diesbezüglich Aufschluss geben.

Eine Genomsequenzierung der SARS-CoV-2-Stämme in der BNT162b2-Impfstoff- und der Placebogruppe wurde nicht durchgeführt. Diese Arbeiten sind jedoch vom Antragsteller geplant.

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt, als die vordefinierte Anzahl von 164 COVID-19-Fällen aufgetreten war. Dies entspricht etwa 1,5 Monaten mittlerer Nachbeobachtungszeit nach Abschluss der vollständigen Impfkur. Daher sind die verfügbaren Wirksamkeitsdaten hinsichtlich der Nachbeobachtungsdauer begrenzt und die Wirksamkeit des Impfstoffs über einen längeren Zeitraum bleibt unbekannt. Die Daten werden voraussichtlich nach der Zulassung verfügbar sein.

Im Phase-1- und Phase-2-Teil der Studie wurden Immunreaktionen in Form neutralisierender Antikörper gemessen. Insgesamt sind die im Phase-1- und Phase-2-Teil der Zulassungsstudie gemessenen Immunantworten konsistent und stimmen mit den Ergebnissen der Phase-1-Studie BNT162-01 überein. Wie erwartet waren sowohl die neutralisierenden Antikörperspiegel als auch die S-Protein-bindenden Antikörperspiegel in der jüngsten Altersschicht höher als in der älteren Altersschicht. Die Serumtiter bei geimpften Probanden waren bis zu einem Monat nach Dosis 2 zahlenmäßig höher als bei menschlichen Rekonvaleszenzseren. Derzeit gibt es kein etabliertes Korrelat für den Schutz.

Es wurden nur sehr begrenzte Ergebnisse nach Baseline-Serostatus bereitgestellt, es wird jedoch erwartet, dass aktualisierte Immunogenitätsdaten verfügbar werden.

Zellvermittelte Immunantworten wurden sowohl im Phase-1-Teil der Studie als auch in der anderen Phase-1/2-Studie BNT162-01 nachgewiesen, jedoch nur in einer kleinen Kohorte von Probanden. Es zeigte sich eine deutliche Th1-polarisierte Reaktion, d. h. IFNγ/IL-2-ICS und begrenzte IL-4-ICS, was im Hinblick auf das Fehlen von VAED beruhigend ist.

Insgesamt waren 14 Jugendliche im Alter von 12 bis 15 Jahren in der Impfstoffgruppe und 13 in der Placebogruppe sowie 52 Jugendliche im Alter von 16 bis 17 Jahren in der Impfstoffgruppe und 55 in der Placebogruppe enthalten. Die Wirksamkeit des Impfstoffs konnte für diese Probanden nicht abgeschätzt werden, da keine Krankheitsfälle gemeldet wurden. Es liegen keine Daten zur Immunantwort vor. Eine Extrapolation der Wirksamkeit ist jedoch bei jungen Erwachsenen möglich, da sich Heranwachsende aus Sicht des Immunsystems nicht von jungen Erwachsenen unterscheiden und es daher keinen Grund zu der Annahme gibt, dass der Impfstoff zumindest in der derzeit vorgeschlagenen Altersuntergruppe nicht so wirksam sein wird Indikation (>16 Jahre).

Zum Stichtag (14. November 2020) waren 120 HIV-positive Personen mit BNT162b2 geimpft. Daten zur Immunogenität und Wirksamkeit sind derzeit nicht verfügbar, werden aber nach der Zulassung bereitgestellt.

Im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung sind zusätzliche Wirksamkeitsdaten erforderlich

Der endgültige klinische Studienbericht für die Studie C4591001 wird spätestens im Dezember 2023 eingereicht und unterliegt einer besonderen Verpflichtung, die im MA festgelegt ist.

2.5.4. Schlussfolgerungen zur klinischen Wirksamkeit

Bei Probanden ohne Anzeichen einer früheren SARS-Cov2-Infektion wurde eine hervorragende Wirksamkeit des Impfstoffs (Verhinderung von symptomatischem COVID-19) gezeigt (VE 95,0 % (95 %-KI: 90,3 %, 97,6 %), was in allen relevanten Untergruppen konsistent war. Es ist wahrscheinlich, dass die Der Impfstoff schützt auch vor schwerem COVID-19, obwohl diese Ereignisse in der Studie selten auftraten und statistisch keine sicheren Schlussfolgerungen gezogen werden können. Derzeit ist nicht bekannt, ob der Impfstoff vor einer asymptomatischen Infektion schützt oder welche Auswirkungen sie auf die Virusübertragung hat. Die Dauer des Schutzes ist nicht bekannt.

Der CHMP hält die folgenden Maßnahmen für erforderlich, um die fehlenden Wirksamkeitsdaten im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung zu beheben:

- Der endgültige klinische Studienbericht wird spätestens im Dezember 2023 eingereicht und unterliegt einer besonderen Verpflichtung, die im MA festgelegt ist. Dadurch werden Langzeitdaten bereitgestellt.

Bezüglich fehlender Daten zur Bestätigung der Wirksamkeit in Subpopulationen, die nicht untersucht wurden oder deren Daten begrenzt sind, lesen Sie bitte die Abschnitte 2.7 und 3.3.

2.6. Klinische Sicherheit

Der Impfstoffkandidat BNT162b2 in einer Menge von 30 µg, der zweimal im Abstand von 21 Tagen verabreicht wurde, wurde im April 2020 in einer FIH-Studie (First-in-Human) in Deutschland bewertet (BNT162-01) und kurz darauf wurde eine Phase-1/2/3-Studie (C4591001) eingeleitet in den Vereinigten Staaten (US). Daher besteht die Sicherheitsdatenbank für BNT162b2 aus zwei Phase-1-Studien (BNT162-01 und C4591001) und einer noch laufenden Phase-2/3-Studie (C4591001).

Der Stichtag für die in dieser Bewertung berücksichtigten Sicherheitsdaten ist der 14. November 2020.

Die beiden Phase-1-Studien (BNT162-01 und C4591001) werden in den vorherigen Abschnitten beschrieben. Die Studie C4591001 wurde zunächst als Phase-1/2-Studie in den USA gestartet und dann geändert, um sie zu einer globalen Phase-3-Studie zu erweitern.

Phase 2/3 der Studie C4591001 umfasste Probanden, die in zwei Altersgruppen eingeteilt wurden: 18–55 Jahre und >55–85 Jahre. Der Phase-3-Teil wurde jedoch später geändert (Protokolländerung vom 6. September 2020), um Probanden ab 16 Jahren in die jüngere Altersgruppe (und dann ab 12 Jahren) und Probanden über 85 Jahren in die ältere Altersgruppe einzubeziehen.

Nebenwirkungen wurden während der Phase-2/3-Studie ab der Unterzeichnung des informierten Konsensdokuments bis einschließlich 1 Monat nach Dosis 2 (Besuch Nr. 3) erfasst. Darüber hinaus wurden bei allen Nachuntersuchungen, bei denen Blutproben für Immunogenitätsdaten entnommen wurden, alle bis zu 48 Stunden nach jedem Besuch auftretenden UE und SAEs aufgezeichnet. In diesem Zeitraum ist eine Nachuntersuchung der Immunogenität mit Besuchen 1 Monat, 6 Monate, 12 Monate und 24 Monate nach der ersten Impfung geplant. UE werden nach Häufigkeit, maximalem Schweregrad, Schweregrad und Zusammenhang mit der Studienintervention unter Verwendung von SOC und PT gemäß MedDRA kategorisiert. SUE werden bis zu 6 Monate nach Dosis 2 aufgezeichnet (zum Zeitpunkt dieser Einreichung noch andauernd). Darüber hinaus führt jede potenzielle COVID-19-Erkrankung zu zusätzlichen Besuchen, gefolgt von Rekonvaleszenzbesuchen. Zum Stichtag 14.11.20 betrug die längste verfügbare Nachbeobachtungszeit 12–13 Wochen nach Dosis 2 (N=780: N=382 BNT162b2 und N=398 Placebo).

Insgesamt wurden in die Studie Teilnehmer der Phase 2/3 (N=43.448) aufgenommen, die unabhängig von der Dauer der Nachbeobachtung mindestens eine Dosis BNT162b2 (N=21.720) oder Placebo (N=21.728) erhielten.

Die Bewertung basiert auf folgenden Sicherheitsdaten (Stichtag 14.11.2020):

- Phase 1: i) Studie C4591001 (N=72 jede Dosis von BNT162b2; N=12 BNT162b2 30µg; Placebo N=18); ii) Studie BNT162-01 (N=60 jede Dosis von BNT162b2; N=12 BNT162b2 30µg; Placebo N=0).

- Teilnehmer der Phase 2/3 mit einer Nachbeobachtung ≥ 2 Monate nach Dosis 2 (N=19.037) von entweder BNT162b2 (N=9531) oder Placebo (N=9536). Diese Teilmenge stellt den Kernsicherheitsdatensatz in dieser Bewertung dar.

- Alle eingeschriebenen Phase-2/3-Teilnehmer (N=43.448), die mindestens eine Dosis BNT162b2 (N=21.720) oder Placebo (N=21.728) erhielten, unabhängig von der Dauer der Nachbeobachtung. In dieser Population betrug die Gesamtzahl der Probanden im Alter von 16 bis 17 Jahren 283 (N=138 BNT162b; N=145 Placebo) und 100 Teilnehmer waren 12 bis 15 Jahre alt (N=100; 49 in der BNT162b2-Gruppe und 51 in der BNT162b2-Gruppe). Placebo-Gruppe). HIV-positive Probanden (BNT162b2 N=99, Placebo N=97) wurden in diese Zusammenfassung einbezogen, jedoch nicht in die Analysen der allgemeinen Studienziele einbezogen.

- Teilnehmer der Phase 2/3 (N=37.706), die vor dem 9. Oktober 2020 randomisiert wurden und BNT162b2 (N=18.860) oder Placebo (N=18.846) erhielten. Diese Probanden hatten eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten nach Dosis 2 (mindestens 1 Monat nach Dosis 2). Davon hatten 1.148 Probanden einen positiven SARS-CoV-2-Ausgangsstatus (geimpft N=558; Placebo N=590).

- Die Reaktogenität wurde anhand einer Untergruppe von Probanden in der Phase-2/3-Studie bewertet, d. h. 8.183 (N=4.093 BNT162b2; N=4.090 Placebo), die 7 Tage lang über lokale Reaktionen, systemische Ereignisse und die Einnahme von Antipyretika/Schmerzmitteln berichteten jede Dosis mithilfe eines E-Tagebuchs. Acht Probanden im Alter von 16 bis 17 Jahren wurden in diese Untergruppe einbezogen (BNT162b2 N=5; Placebo N=3).

2.6.1. Patientenexposition

Verteilung und Exposition wurden für die Bevölkerung mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten und für die gesamte Bevölkerung dargestellt. Von den 37.796 Probanden in der Gruppe mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten, die vor dem 9. Oktober 2020 in die Studie randomisiert wurden, wurden 90 Teilnehmer (0,2 %) aus der Sicherheitspopulation ausgeschlossen (89 erhielten keine Studienintervention und 1 gab keine Aufklärung bekannt). Zustimmung).

		BNT162b2 **N = 18904**	**Placebo** **N = 18892**
		N (%)	**N (%)**
Mittlere Nachbeobachtungszeit 2 Monate (mindestens einen Monat nach Dosis 2)	Zufällig	18904 (100 %)	18892 (100 %)
	Geimpft mit Dosis 1.	18858 (99,8 %)	18849 (99,8 %)
	Geimpft mit Dosis 2	18553 (98,1)	18534 (98,1 %)
HIV-positiv		59	61
Nachbeobachtung ≥ 2 Monate nach Dosis 2		9531 (50,5 %)	9536 (50,6 %)
Follow-up ≥ 10 bis < 12 Wochen nach Dosis 2		2853 (15,1 %)	2809 (14,9 %)
Follow-up ≥ 12 bis < 14 Wochen nach Dosis 2		382 (2,0 %)	398 (2,1 %)

Für Dosis 1 erhielten drei in die Placebogruppe randomisierte Teilnehmer BNT162b2, und zwei in die BNT162b2-Gruppe randomisierte Teilnehmer erhielten Placebo. Für Dosis 2 erhielten vier der Placebogruppe zugeteilte Teilnehmer BNT162b2 und fünf der BNT162b2-Gruppe zugeteilte Teilnehmer erhielten Placebo.

Die Mehrheit der Teilnehmer erhielt Dosis 2 zwischen 19 und 23 Tagen nach Dosis 1 in der BNT162b2-Gruppe (93,1 %) und der Placebo-Gruppe (92,9 %).

Insgesamt waren 0,3 % der Teilnehmer HIV-positiv und verteilten sich gleichmäßig auf die Behandlungsgruppen. Beachten Sie, dass HIV-positive Teilnehmer in die Sicherheitspopulation einbezogen wurden und als Teil der demografischen Daten und der Disposition der Studie angezeigt werden, zum Zeitpunkt des Datenschnitts jedoch keine Sicherheitsdaten zur Verfügung standen, die zu den Sicherheitsanalysen beitragen könnten.

Insgesamt waren 1145 Personen der Sicherheitspopulation zu Studienbeginn SARS-CoV-2-seropositiv.

Sowohl im Impfstoff- als auch im Kontrollarm wurde eine hohe Expositionsrate von 99,8 % gegenüber der ersten Dosis erreicht und eine kleine Anzahl von Personen wurde nach der ersten Dosis abgesetzt, was zu einer hohen Expositionsrate gegenüber der zweiten Dosis in beiden Studienarmen führte (98,2 %). und 98,1 %). Gründe für den Rücktritt (1,0 % bzw. 1,4 %) waren in den meisten Fällen Rücktritte des Teilnehmers oder fehlende Nachverfolgung.

Es gab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Sicherheitspopulation nach Altersgruppe, SARS-CoV-2-Ausgangsstatus, ethnischer Zugehörigkeit, Rasse oder Geschlecht.

T
A

Baseline SARS-CoV-2 Status		Vaccine Group (as Administered) BNT162b2 (30 μg) n[a]	Placebo n[a]	Total n[a] (%)
Positive	Randomized[b]			1148
	Vaccinated	557	588	1145 (99.7)
	Safety population	557	588	1145 (99.7)
	HIV-positive	12	8	20 (1.7)
	Excluded from safety population			3 (0.3)
	Reason for exclusion			
	Subject did not receive study vaccine			3 (0.3)
Negative	Randomized[b]			35764
	Vaccinated	17885	17858	35743 (99.9)
	Safety population	17884	17858	35742 (99.9)
	HIV-positive	43	50	93 (0.3)
	Excluded from safety population			22 (0.1)
	Reason for exclusion			
	Subject did not receive study vaccine			21 (0.1)
	Did not provide informed consent			1 (0.0)

Note: HIV-positive subjects are included in this summary but not included in the analyses of the overall study objectives.
Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
a. n = Number of subjects with the specified characteristic, or the total sample.
b. This value is the denominator for the percentage calculations.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (10:49) Source Data: adsl Table Generation: 18NOV2020 (07:27)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: ./nda2 unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adsl s003 saf pop bs p3

Das Dispositions-, Expositions- und Entzugsprofil der gesamten Studienpopulation war vergleichbar mit der Gruppe, die vor dem 9. Oktober 2020 randomisiert wurde, mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten.

Von den 37.706 Probanden mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten hatten 50,6 % eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 2 Monaten nach Dosis 2 und 91,6 % hatten eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 1 Monat nach Dosis 2. Etwa 3.000 Personen haben bereits eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Wochen nach Dosis 2. Aktualisierungen, einschließlich zusätzlicher Sicherheitsdaten sowie einer Bewertung der Unterschiede im Sicherheitsprofil in der längeren Nachbeobachtungszeit im Vergleich zum ursprünglichen Sicherheitsdatensatz (falls vorhanden), müssen bereitgestellt werden, wenn mehr Es werden ausgereifte Daten verfügbar sein.

Sechs Monate nach der zweiten Dosis werden bis Ende Februar 2021 Nachbeobachtungsdaten der ersten ca. 6.000 Probanden erwartet, die eine relevante Diskussion über das Sicherheitsprofil im Vergleich zum ursprünglichen Datensatz ermöglichen werden.

Basierend auf der Bevölkerung mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten gelten die demografischen Merkmale zwischen dem Impfstoff- und dem Placebo-Arm als gut ausgewogen. Die meisten eingeschlossenen Probanden waren Weiße (83 %), mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren. Hinsichtlich des Geschlechts ist eine ausgewogene Verteilung zu erkennen (51 % männlich, 49 %

weiblich). Die jüngere und die ältere Altersgruppe machten 57,8 % bzw. 42,2 % der Teilnehmer aus. Innerhalb jeder Altersgruppe waren die meisten demografischen Merkmale in der BNT162b2- und der Placebogruppe ähnlich. Bemerkenswert ist, dass in beiden Studienarmen 35 % der Personen fettleibig waren. In beiden Behandlungsgruppen wiesen 20,7 % eine Komorbidität auf.

Die Anzahl der Probanden mit Charlson-Komorbiditätsdiagnosen war in beiden Studienarmen ausgeglichen (20 %). Am häufigsten wurden die Diagnosen Diabetes mellitus (7,8 %) und COPD (7,8 %) diagnostiziert, gefolgt von Probanden mit bösartigen Erkrankungen jeglicher Art (3,9 % in der Impfstoff- und 3,5 % in der Placebogruppe). Andere Diagnosen waren mit ≤ 1 % in beiden Studienarmen häufig (Population mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten). In der Population mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 2 Monaten waren die Komorbiditätsdiagnosen von Charlson ähnlich.

Beim Vergleich von seropositiven und seronegativen Personen war die demografische Verteilung etwas unterschiedlich, wobei ein Durchschnittsalter von 43 Jahren bei seropositiven und von 52 Jahren bei seronegativen Personen beobachtet wurde. Darüber hinaus umfasste die seropositive Gruppe einen höheren Anteil adipöser Personen (42,2 % gegenüber 34,7 %). Die demografischen Merkmale der Gesamtbevölkerung waren mit denen der Bevölkerung vergleichbar, wobei die mittlere Nachbeobachtungszeit 2 Monate betrug.

2.6.2. Reaktogenität

Die Reaktogenität wurde in einer Untergruppe der Phase-2/3-Studie mit 8.183 Probanden (BNT162b2 n = 4093; Placebo n = 4090) aus beiden Altersgruppen (16 bis 55 und > 55 Jahre) bewertet, die BNT162b2 oder den Impfstoff gemäß der Studie erhielten vorgeschlagenes Dosierungsschema. Bemerkenswert ist, dass die Anzahl der in dieser Untergruppe enthaltenen Probanden im Alter von 16–17 Jahren begrenzt war (n=8; BNT162b2 n=5; Placebo n=3). Nach jeder Dosis berichteten die Probanden mithilfe eines E-Tagebuchs über alle lokalen Reaktionen und systemischen Ereignisse, einschließlich der Einnahme von Antipyretika/Schmerzmitteln für 7 Tage (Stichtag: 14. November 2020).

Lokale Reaktionen

Die am häufigsten berichtete lokale Reaktion bei den Probanden, die BNT162b2 erhielten, waren Schmerzen an der Injektionsstelle, die bei Probanden im Alter von 16 bis 55 Jahren etwas häufiger auftraten (N = 2291 [83,1 %] nach Dosis 1; N = 2098 [77,8 %] nach der ersten Dosis). Dosis 2) im Vergleich zu Personen über 55 Jahren (N=1802 [71,1 %] nach Dosis 1; N=1660 [66,1 %] nach Dosis 2). In der Placebogruppe wurde über Schmerzen an der Injektionsstelle nach den Dosen 1 und 2 seltener berichtet (16–55 [14,0 % und 11,7 %]; > 55 [9,3 % vs. 7,7 %]).

Nach den beiden Dosen BNT162b2 gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit von Rötungen und Schwellungen an der Injektionsstelle. Rötungen traten in beiden Altersgruppen bei etwa 5–7 % auf (16–55 [4,5 % nach Dosis 1, 5,9 % nach Dosis 2]; >55 [4,7 % nach Dosis 1, 7,2 % nach Dosis 2]). Schwellungen wurden auch bei etwa 5–7 % der Probanden in beiden Altersgruppen berichtet (16–55 [5,8 % nach Dosis 1, 6,3 % nach Dosis 2]; >55 [6,5 % nach Dosis 1, 7,5 % nach Dosis 2]). In der Placebogruppe wurden Rötungen und Schwellungen in beiden Altersgruppen selten (≤ 1,2 %) berichtet.

Insgesamt waren die meisten lokalen Reaktionen von leichter bis mittelschwerer Schwere, es wurden keine Reaktionen vom Grad 4 berichtet. Schwere lokale Reaktionen (≤ 0,7 %) wurden in der BNT162b2-Gruppe nach beiden Dosen selten und häufiger in der jüngeren Gruppe berichtet. In allen Altersgruppen traten bei der BNT162b2-Gruppe lokale Reaktionen nach jeder Dosis im Median nach 1–3 Tagen auf (Tag 1 war der Tag der Impfung) und dauerten im Median 1–2 Tage.

Bei den Untergruppen mit SARS-CoV-2-Status zu Studienbeginn wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in den lokalen Reaktionen beobachtet. Da die SARS-CoV-2-positive Untergruppe zu Studienbeginn jedoch nur sehr wenige Teilnehmer umfasste (geimpft n=154; Placebo n=164), sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Systemische Reaktionen

Tabelle 5 Probanden, die systemische Ereignisse melden, nach maximalem Schweregrad, innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis, Altersgruppe 16–55 Jahre – Reaktogenitätsuntergruppe für Phase-2/3-Analyse – Sicherheitspopulation

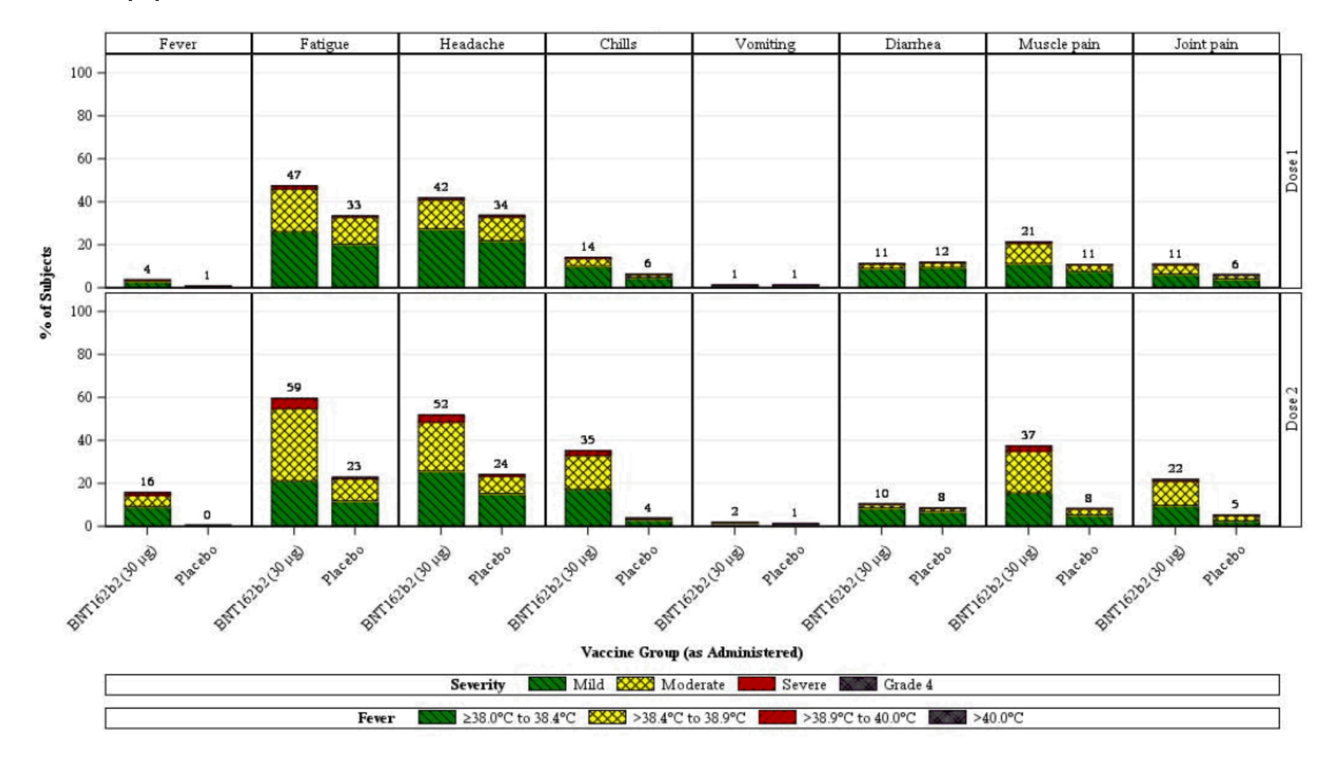
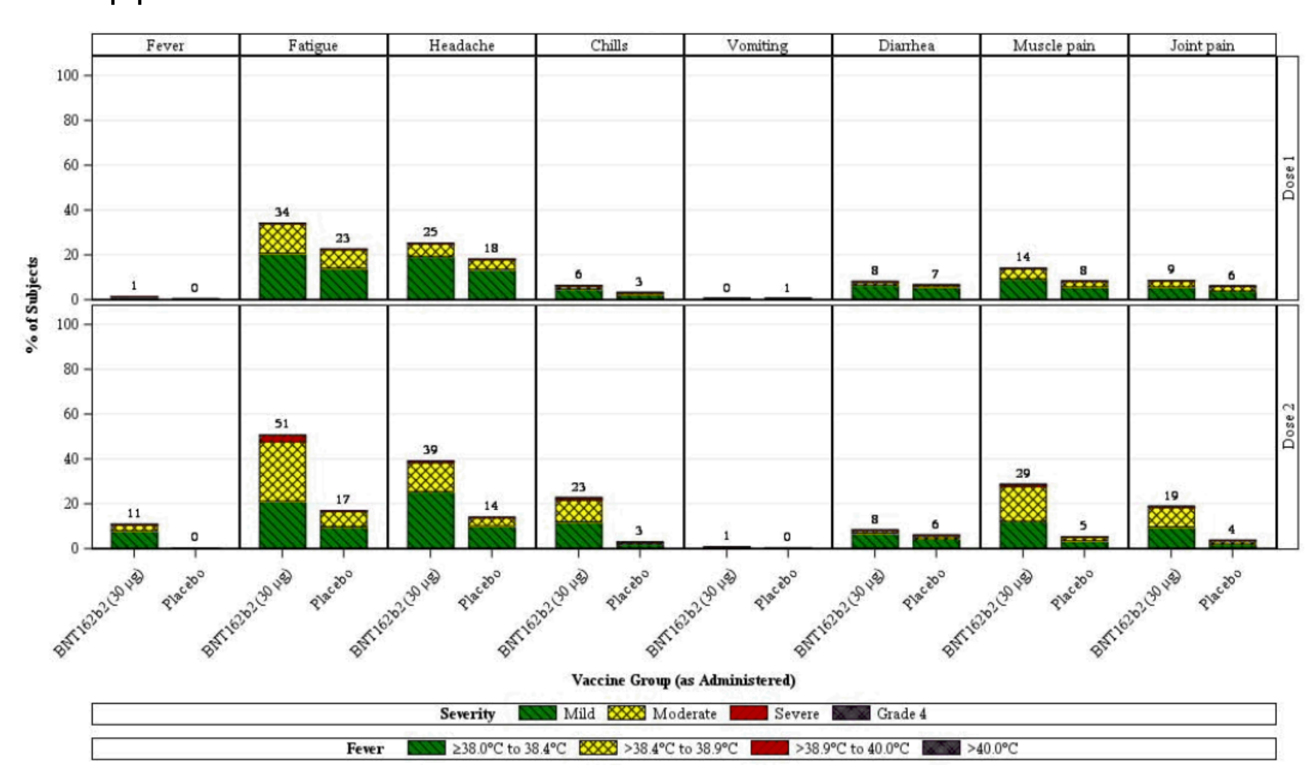


Tabelle 6 Probanden, die systemische Ereignisse melden, nach maximalem Schweregrad, innerhalb von 7 Tagen nach jeder Dosis, Altersgruppe > 55 Jahre – Reaktogenitätsuntergruppe für Phase-2/3-Analyse – Sicherheitspopulation



Systemische Ereignisse wurden in der BNT162b2-Gruppe im Allgemeinen häufiger gemeldet als in der Placebogruppe, und zwar sowohl für die Altersgruppe als auch für die Dosierung. In allen Altersgruppen betrug der durchschnittliche Tag des Auftretens aller systemischen Ereignisse nach jeder BNT162b2-Dosis 2–3 Tage, mit einer durchschnittlichen Dauer von 1 Tag.

Systemische Ereignisse waren in der jüngeren Altersgruppe im Allgemeinen häufiger und schwerer als in der älteren Altersgruppe, wobei Häufigkeit und Schwere mit der Anzahl der Dosen zunahmen (Dosis 1).*vs*Dosis 2). Ausnahmen waren Erbrechen und Durchfall, wobei Erbrechen in beiden Altersgruppen ähnlich selten und Durchfall nach jeder Dosis in ähnlicher Häufigkeit berichtet wurde. Systemische Ereignisse in der jüngeren Gruppe im Vergleich zur älteren Gruppe, deren Häufigkeit mit der Anzahl der Dosen zunahm (Dosis 1 vs. Dosis 2), waren: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen und Fieber.

Sowohl nach Dosis 1 als auch nach Dosis 2 war die Einnahme von Antipyretika/Schmerzmitteln in der älteren Altersgruppe etwas seltener (19,9 % vs. 37,7 %) als in der jüngeren Altersgruppe (27,8 % vs. 45,0 %). Bemerkenswert ist, dass der Medikamentenkonsum in beiden Altersgruppen nach Dosis 2 im Vergleich zu nach Dosis 1 zunahm. Der Einsatz von fiebersenkenden Medikamenten/Schmerzmitteln war in der Placebo-Gruppe weniger häufig als in der BNT162b2-Gruppe und war nach Dosis 1 und Dosis 2 bei den Jüngeren ähnlich und ältere Placebogruppen (im Bereich von 9,8 % bis 22,0 %).

Bei den Untergruppen mit SARS-CoV-2-Status zu Studienbeginn wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in den systemischen Reaktionen beobachtet. Wie bereits erwähnt, sind die Daten zu SARS-CoV-2-positiven Probanden zu Studienbeginn jedoch begrenzt.

Insgesamt entspricht die gemeldete Reaktogenität dem, was man von jedem Impfstoff erwarten kann. Die lokalen und systemischen Reaktionen waren vorübergehend und von kurzer Dauer, die meisten waren von leichter bis mäßiger Intensität und bei älteren Probanden (> 55 Jahre) waren die Reaktionen milder.

2.6.3. Nebenwirkungen

In der Untergruppe der vor dem 9. Oktober 2020 randomisierten Teilnehmer mitMedian 2 Monate Nachbeobachtung nach Dosis 2 (N= 37.586; von Dosis 1 bis 1 Monat nach Dosis 2) und die Untergruppe der Teilnehmer mitmindestens 2 Monate Nachbeobachtung nach Dosis 2 (N=19.067; von Dosis 1 bis Datenschluss 14. November 2020) war die Gesamtzahl der Teilnehmer, die mindestens 1 UE und mindestens 1 damit verbundenes UE meldeten, in der BNT162b2-Gruppe höher als in der Placebogruppe. Dieser Trend setzte sich bis zum Datenstichtag fortalle angemeldeten Teilnehmer (N=43.252; von Dosis 1 bis Datenschnitt 14. November 2020). Insgesamt waren die von Dosis 1 bis 7 Tage nach Dosis 1 und von Dosis 2 bis 7 Tage nach Dosis 2 gemeldeten unerwünschten Ereignisse größtenteils auf reaktogene Ereignisse zurückzuführen (siehe oben). Diese Beobachtung liefert eine vernünftige Erklärung für die insgesamt höheren Raten an Nebenwirkungen, die in der BNT162b2-Gruppe (26,7 %) im Vergleich zur Placebogruppe (12,2 %) beobachtet wurden.

Von allen 43.448 eingeschriebenen Teilnehmern, die bis zum Datenstichtag in der Sicherheitsdatenbank enthalten waren, wurden nur wenige Teilnehmer in der BNT162b2-Gruppe (0,2 %) und in der Placebo-Gruppe (0,1 %) aufgrund von Nebenwirkungen zurückgezogen.

Tabelle 1 Anzahl (%) der Probanden, die bis zum Stichtag (14. November 2020) mindestens 1 unerwünschtes Ereignis von Dosis 1 gemeldet haben – Probanden mit 2-monatiger Nachbeobachtungszeit nach Dosis 2 für Phase-2/3-Analyse – Sicherheitspopulation

	Vaccine Group (as Administered)		
	BNT162b2 (30 µg) (N[a]=9531)	Placebo (N[a]=9536)	Total (N[a]=19067)
Adverse Event	n[b] (%)	n[b] (%)	n[b] (%)
Any event	2044 (21.4)	1197 (12.6)	3241 (17.0)
Related[c]	1297 (13.6)	343 (3.6)	1640 (8.6)
Severe	105 (1.1)	69 (0.7)	174 (0.9)
Life-threatening	10 (0.1)	11 (0.1)	21 (0.1)
Any serious adverse event	57 (0.6)	53 (0.6)	110 (0.6)
Related[c]	2 (0.0)	0	2 (0.0)
Severe	32 (0.3)	33 (0.3)	65 (0.3)
Life-threatening	10 (0.1)	11 (0.1)	21 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Related[c]	0	0	0
Severe	0	0	0
Life-threatening	1 (0.0)	0	1 (0.0)
Death	1 (0.0)	0	1 (0.0)

a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:28)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
./nda2 unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adae s091 all 2mpd2 p23 saf

Insgesamt traten bei Teilnehmern mit einer Nachbeobachtungszeit von zwei Monaten nach Dosis 2 bei 21,4 %/12,6 % (Impfstoff/Placebo) bzw. 13,6 %/3,6 % mindestens 1 UE bzw. 1 damit verbundenes UE auf. Es wird darauf hingewiesen, dass die Häufigkeit von Nebenwirkungen und damit verbundenen Nebenwirkungen im Vergleich zu Personen mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten geringer ist (27 %/12,5 % und 20,8 %/5,1 %).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war bei jüngeren Personen etwas höher als bei älteren Personen (29,3 % und 23,8 % im Impfarm; 13,2 % und 11,7 % im Placeboarm). SUE und Todesfälle waren jedoch in beiden Studienarmen und in beiden Altersgruppen ausgeglichen.

Die Häufigkeit unmittelbarer UE nach Dosis 1 war bei Teilnehmern mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten nach Dosis 2 (0,4 %) und in der Gesamtpopulation (≤ 0,5 %) gering und gehörte hauptsächlich zu den SOC-Allgemeinstörungen und Beschwerden am Verabreichungsort, vor allem an der Injektionsstelle Reaktionen. Kein Teilnehmer berichtete über eine sofortige allergische Reaktion auf den Impfstoff.

Schwere UE, SUE, UE, die zum Abbruch führten, und Todesfälle wurden bei ≤ 1,1 %, 0,6 %, 0,0 % und 0,0 % gemeldet, d. h. gering und in beiden Studienarmen gleichmäßig verteilt. Nach Altersgruppen wurden keine Unterschiede zur Gesamtbevölkerung festgestellt.

Die Rate unerwünschter Ereignisse und damit verbundener unerwünschter Ereignisse war in der SARS-CoV-2-negativen Gruppe etwas höher als bei SARS-CoV-2-positiven Personen. Die Stratifizierung nach Serostatus in der Sicherheitsgruppe zeigt nach einem medianen Follow-up von 2 Monaten insgesamt eine sehr geringe Anzahl schwerer UE, SUEs und Todesfälle.

Tabelle 18 Anzahl (%) der Probanden, die von Dosis 1 bis 1 Monat nach Dosis 2 mindestens ein unerwünschtes Ereignis meldeten, nach SARS-CoV-2-Ausgangsstatus – ~38.000 Probanden für Phase-2/3-Analyse – Sicherheit Population Baseline SARS-CoV-2-Status: Positiv

	Vaccine Group (as Administered)	
Adverse Event	BNT162b2 (30 μg) (N[a]=545) n[b] (%)	Placebo (N[a]=580) n[b] (%)
Any event	120 (22.0)	57 (9.8)
Related[c]	90 (16.5)	26 (4.5)
Severe	8 (1.5)	2 (0.3)
Life-threatening	2 (0.4)	0
Any serious adverse event	4 (0.7)	1 (0.2)
Related[c]	0	0
Severe	2 (0.4)	1 (0.2)
Life-threatening	2 (0.4)	0
Any adverse event leading to withdrawal	2 (0.4)	1 (0.2)
Related[c]	0	0
Severe	0	0
Life-threatening	1 (0.2)	0
Death	1 (0.2)	0

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File:
./nda2 unblinded/C4591001 IA P3 2MPD2/adae s091 pd2 bs p3 saf

Adverse Event	Vaccine Group (as Administered)	
	BNT162b2 (30 μg) (N[a]=17841) n[b] (%)	Placebo (N[a]=17808) n[b] (%)
Any event	4837 (27.1)	2253 (12.7)
Related[c]	3742 (21.0)	911 (5.1)
Severe	205 (1.1)	105 (0.6)
Life-threatening	16 (0.1)	20 (0.1)
Any serious adverse event	97 (0.5)	80 (0.4)
Related[c]	3 (0.0)	0
Severe	54 (0.3)	47 (0.3)
Life-threatening	16 (0.1)	19 (0.1)
Any adverse event leading to withdrawal	31 (0.2)	24 (0.1)
Related[c]	13 (0.1)	7 (0.0)
Severe	13 (0.1)	7 (0.0)
Life-threatening	1 (0.0)	4 (0.0)
Death	0	2 (0.0)

Note: Subjects whose baseline SARS-CoV-2 status cannot be determined because of missing N-binding antibody or NAAT at Visit 1 were not included in the analysis.
Note: Positive = positive N-binding antibody result at Visit 1, positive NAAT result at Visit 1, or medical history of COVID-19. Negative = negative N-binding antibody result at Visit 1, negative NAAT result at Visit 1, and no medical history of COVID-19.
a. N = number of subjects in the specified group. This value is the denominator for the percentage calculations.
b. n = Number of subjects reporting at least 1 occurrence of the specified event category. For "any event", n = the number of subjects reporting at least 1 occurrence of any event.
c. Assessed by the investigator as related to investigational product.
PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 17NOV2020 (09:48) Source Data: adae Table Generation: 17NOV2020 (16:29)
(Cutoff Date: 14NOV2020, Snapshot Date: 16NOV2020) Output File: ./nda2_unblinded/C4591001_IA_P3_2MPD2/adae_s091_pd2_bs_p3_saf

Es gab 19.067 Teilnehmer mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Monaten nach Dosis 2, und ähnlich wie bei den 37.586 Teilnehmern, die vor dem 9. Oktober 2020 randomisiert wurden, mit einem Median von 2 Monaten Sicherheitsnachbeobachtung nach Dosis 2, wurden die meisten unerwünschten Ereignisse nach Dosis 1 bis zu 100% gemeldet Der Stichtag der Sicherheitsdaten war Reaktogenität, in SOCs von:

- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (11,9 % BNT162b2 vs. 2,9 % Placebo)
- Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes (5,5 % BNT162b2 vs. 2,1 % Placebo)
- Störungen des Nervensystems (4,2 % BNT162b2 vs. 2,1 % Placebo)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,9 % BNT162b2 vs. 1,6 % Placebo)
- Magen-Darm-Störungen (2,6 % BNT162b2 vs. 1,8 % Placebo).

In den jüngeren und älteren BNT162b2-Altersgruppen waren die AE-SOCs:

- allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (13,1 % vs. 10,4 %)
- Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes (6,0 % vs. 4,9 %)

- Störungen des Nervensystems (4,8 % vs. 3,5 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (1,9 % vs. 1,9 %)
- Magen-Darm-Erkrankungen (2,7 % vs. 2,5 %)

Zu den am häufigsten auftretenden Ereignissen bei PT gehörten impftypische Reaktionen wie Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, Müdigkeit sowie Myalgie und Arthralgie. Eine Lymphadenopathie trat bei 0,4 % in der Nachbeobachtungszeit von ≥ 2 Monaten auf (0 % im Placebo-Arm) bzw. bei 0,3 % der Fälle in der Gesamtpopulation (0 % im Placebo-Arm). Auch Übelkeit trat in der Impfstoffgruppe in 0,6 % mehr Fällen auf als in der Placebogruppe.

Verwandte Nebenwirkungen gehörten insgesamt zu den gleichen SOCs wie oben beschrieben, d. h. allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort (3426 Fälle, 20,8 %), muskuloskelettale Reaktionen (1148 Fälle, 6,1 %) und Störungen des Nervensystems (979 Fälle, 5,2 %) und traten auf insgesamt häufiger im Impfstoff-Arm als im Placebo-Arm (mittlere Nachbeobachtungszeit 2 Monate). Schwere Nebenwirkungen traten im Impfstoffarm häufiger auf (1,2 % vs. 0,6 %) in der Untergruppe mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten, was ein ähnliches SOC-Muster widerspiegelt.

Basierend auf den PTs werden folgende konkrete Beobachtungen gemacht:

Numerische Ungleichgewichte werden für mehrere Überempfindlichkeitsbegriffe beobachtet ((Arzneimittel-)Überempfindlichkeit/ Impfungsereignisse; 5/3 Fälle ≥ 2 Monate in der Gruppe, 13/6 Fälle in der gesamten Bevölkerung, 6/1 Fälle gelten als in Zusammenhang stehend in der gesamten Bevölkerung, 4 Fälle gelten als schwerwiegend (ganz Bevölkerung), in der SOC Erkrankungen des Immunsystems).

Probanden wurden von der Phase-2/3-Studie ausgeschlossen, wenn bei ihnen in der Vergangenheit schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Impfstoff oder einem Bestandteil des BNT162b2-Impfstoffs aufgetreten waren. Das Protokoll schloss Personen mit nicht schweren allergischen Reaktionen auf andere Impfstoffe oder Personen mit einer allergischen Reaktion jeglichen Schweregrades auf Medikamente, Nahrungsmittel oder Umweltallergien nicht aus.

In der Phase-2/3-Studie hatten 11.673 Probanden eine medizinische Vorgeschichte von allergischen Erkrankungen (n=5839 BNT162b2; n=5834 Placebo), und darunter traten zwei Fälle von allergischen Nebenwirkungen auf (1 in jeder Behandlungsgruppe). vom Prüfer als im Zusammenhang mit der Studienbehandlung erachtet. Der Teilnehmer, der BNT162b2 erhielt, hatte in der Vergangenheit eine Allergie gegen Baumpollen. Dieser Teilnehmer berichtete über Arzneimittelüberempfindlichkeit und Urtikaria am Tag der ersten Dosis. Beide Nebenwirkungen waren mittelschwer und hielten einen Tag an. Der Teilnehmer erhielt Dosis 2 des Impfstoffs nicht. Der Teilnehmer, der ein Placebo erhielt, hatte eine Allergie gegen Schalentiere und Jod. Dieser Teilnehmer berichtete über eine Allergie gegen den Impfstoff und eine Rachenschwellung einen Tag nach Dosis 1. Beide Ereignisse waren mittelschwer und dauerten 13 bzw. 10 Tage. Dieser Teilnehmer erhielt keine Dosis 2 der Studienintervention.

Von den ca. 38.000 Studienteilnehmern mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von zwei Monaten nach Dosis 2 berichtete keiner über ein unmittelbares UE (das innerhalb von 30 Minuten nach der Dosis auftrat), das auf eine allergische Reaktion auf den Impfstoff hindeutete.

Im Impfstoffarm wurden vier Fälle von Gesichtslähmung beobachtet (Gesichtsparese [n=4 BNT162b2; n=0 Placebo] Gesichtslähmung [n=0 BNT162b2; n=1 Placebo] insgesamt 4/1 Gesamtpopulation). Die Zeitspanne bis zum Auftreten nach der Injektion mit BNT162b2 betrug 3, 9 und 48 Tage nach Dosis 2 und 37 Tage nach Dosis 1, was auf einen möglichen Zusammenhang mit der Impfung schließen lässt. Die beiden Probanden mit einer Zeit bis zum Auftreten von 3 und 9 neun Tagen hatten in der Vorgeschichte keine Bell-ś-Lähmung, beide Probanden verbesserten sich unter Prednisolon und die Ereignisse wurden auch vom Studienarzt als mit der Studienintervention in Zusammenhang gebracht.

Es werden numerische Ungleichgewichte bei UE für Blinddarmentzündung und biliäre Ereignisse beobachtet (8/4 und 14/5 Fälle (Gesamtpopulation)). Allerdings stand keiner der berücksichtigten Fälle im Zusammenhang mit der medikamentösen Behandlung der Studie.

Fälle von (Osteo-/Peri-)Arthritis (15/15, Impfstoff/Placebo) und Psoriasis (1/1, Impfstoff/Placebo) wurden im Impfstoffarm beobachtet, wobei die Häufigkeit zwischen Impfstoff- und Placeboarm jedoch ausgeglichen war.

In der Gesamtpopulation wurde ein mit Schlafstörungen verbundenes Ungleichgewicht der PT festgestellt, das durch 25 weitere Fälle von mit Schlaflosigkeit in Zusammenhang stehenden Ereignissen (Schlaflosigkeit/Schlafstörung/abnormale Träume in der BNT162b2-Gruppe im Vergleich zum Placebo-Arm) verursacht wurde.

In der gesamten Population wurde ein leichtes Ungleichgewicht von Hyperhidrose/Nachtschweiß festgestellt (n=26/15 BNT162b2-Gruppe gegenüber 8/3 im Placebo-Arm). Hyperhidrose als medizinischer Begriff bezeichnet einen Zustand, der sich vom Schwitzen im Zusammenhang mit Fieberepisoden unterscheidet. Der numerische Zusammenhang wird hier nicht durch biologische Plausibilität gestützt.

Pruritus an der Injektionsstelle wurde bei 31 Probanden in der BNT162b2-Gruppe im Vergleich zu 6 Probanden im Placebo-Arm (Gesamtpopulation) berichtet.

Schmerzen in den Extremitäten wurden bei 183 Probanden in der BNT162b2-Gruppe und bei 34 Probanden in der Placebogruppe (Gesamtpopulation) berichtet.

Die Stratifizierung nach Alter ergab keine bedeutsamen Unterschiede in der Art der UE.

Eine Stratifizierung nach Serostatus wurde bei Personen mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Monat (medianer FUP 2 Monate) und ≥2 Monaten durchgeführt. Die häufigsten SOCs ähneln den SOCs, die in der Allgemeinbevölkerung mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 2 Monaten identifiziert wurden. Bei der Stratifizierung nach Serostatus ergeben sich keine zusätzlichen Sicherheitsbedenken.

2.6.4. Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis/Todesfälle/andere bedeutende Ereignisse

SAEs

In diesem Abschnitt werden die bis zum Datenschnitt (14.11.20) gemeldeten SUEs vorgestellt.

Unter den 19.067 Probanden (BNT162b2 n = 9.531; Placebo n = 9.536) mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 2 Monaten nach Dosis 2 waren geringe Prozentsätze der Probanden in der 30 µg BNT162b2-Gruppe (56 [0,6 %]) und der Placebo-Gruppe (53). [0,6 %]) berichteten über SAEs. Probanden sowohl in der BNT162b2-Gruppe als auch in der Placebogruppe berichteten über SAEs mit ähnlichen Raten für die beobachteten SOCs. Eine ähnliche Häufigkeit wurde für die gesamte Studienpopulation beobachtet und es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei SAEs nach Alter, SARS-CoV-2-Ausgangsstatus, ethnischer Zugehörigkeit, Rasse oder Geschlechtsuntergruppen beobachtet.

Unter allen eingeschlossenen Probanden (BNT162b2 n = 21720; Placebo n = 21728) wurden drei SAEs in der SOC-Störung des Immunsystems gemeldet. In der BNT162b2-Gruppe wurde über ein SUE einer anaphylaktischen Reaktion (im Zusammenhang mit einem Bienenstich) und eine Arzneimittelüberempfindlichkeit (im Zusammenhang mit der Behandlung mit Doxycyclin) berichtet. Darüber hinaus wurde in der Placebogruppe über ein SUE eines anaphylaktischen Schocks (im Zusammenhang mit einem Ameisenbiss) berichtet.

Bei der Untergruppe der Personen im Alter von 16 bis 17 Jahren wurde ein SUE (Gesichtsknochenbruch) gemeldet.

Nach dem Stichtag und bis zum 5. Dezember 2020 wurden weitere 22 SAEs gemeldet (verblindete Daten).

SUE im Zusammenhang mit Studieninterventionen

Bis zum Stichtag wurden vier der SAEs in der BNT162b2-Gruppe und keines in der Placebogruppe vom Prüfer im Zusammenhang mit der Studienintervention beurteilt. Ein Ereignis einer Lymphadenopathie und ein Ereignis einer Schulterverletzung aufgrund falscher Verabreichung wurden als mit BNT162b2 in Zusammenhang gebracht.

Es besteht keine Einigkeit darüber, dass ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer ventrikulären Arrhythmie und dem Auftreten von Schmerzen im unteren Rücken/in den Extremitäten/und einer radikulären Parästhesie überzeugend nachgewiesen wurde

Studienintervention: Da die Probanden Grunderkrankungen hatten, die die beiden SUEs hätten verursachen können, besteht wenig biologische Plausibilität, und die Gesamtzahl der gemeldeten Ereignisse lässt keinen kausalen Rückschluss zu.

Tod

Bis zum Stichtag 14.11.20 wurden in der Phase-2/3-Studie sechs Todesfälle gemeldet (2 in der BNT162b2-Gruppe und 4 in der Placebogruppe). Bei keinem der Todesfälle wurde davon ausgegangen, dass er mit der Studienintervention in Zusammenhang steht, was übereinstimmend ist, da andere Vorerkrankungen mit größerer Wahrscheinlichkeit zum Tod geführt haben als der Impfstoff. Nach dem Stichtag und bis zum 5. Dezember 2020 wurde ein weiterer Todesfall aufgrund einer Aortenruptur gemeldet (Daten verblindet).

2.6.5. Laborbefunde

Für die beiden Phase-1-Studien liegen Laborergebnisse vor, für die Phase-2/3-Studien jedoch nicht. Dies gilt als akzeptabel. Abgesehen von einem geringfügigen vorübergehenden Rückgang der Lymphozytenzahl, der bei einigen Probanden beobachtet wurde, wurden aus den Phase-1-Studien keine abnormalen Laborergebnisse gemeldet.

2.6.6. Sicherheit in besonderen Bevölkerungsgruppen

Es wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei den Nebenwirkungen nach Alter, Land (hauptsächlich Argentinien, Brasilien, USA), ethnischer Zugehörigkeit (Hispanoamerikaner/Latino, Nicht-Hispanoamerikaner/Nicht-Latino), Geschlecht und Rasse (mit, Schwarzer oder Afroamerikaner, alle anderen Rassen) beobachtet) Untergruppen.

Schwangerschaft

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts in der Phase-2/3-Studie (14.11.2020) hatten insgesamt 23 Teilnehmerinnen Schwangerschaften in der Sicherheitsdatenbank gemeldet, darunter 9 Teilnehmerinnen, die aufgrund einer Schwangerschaft aus dem Impfzeitraum der Studie ausgestiegen sind . Diese Teilnehmer werden hinsichtlich ihrer Schwangerschaftsergebnisse beobachtet. Daher sind die Daten zur Schwangerschaft zum jetzigen Zeitpunkt sehr begrenzt.

Alten

An der Phase-2/3-Studie nahmen mehr als 40 % der Probanden über 55 Jahre teil. Im Allgemeinen waren Reaktogenität und UE-Rate bei älteren Personen etwas niedriger als bei jüngeren Personen (geschichtet nach Durchschnittsalter 55 Jahre). Es wurden keine Unterschiede in der AE-Häufigkeit zwischen Probanden über 70 Jahren im Vergleich zur älteren Altersgruppe über 55 Jahren festgestellt. Für ältere Menschen sind daher keine besonderen Sicherheitsbedenken zu erwarten.

Immungeschwächte Personen

Gemäß dem Protokoll wurden Teilnehmer mit einer chronisch stabilen HIV-Infektion als HIV-Erkrankte mit einer dokumentierten Viruslast von <50 Kopien/ml und einer CD4-Zahl von >200 Zellen/mm3 innerhalb von 6 Monaten vor der Einschreibung und unter stabiler antiretroviraler Therapie für mindestens 6 Monate definiert. Eine Stratifizierung nach CD4-Anzahl, Wirksamkeits- und Immunogenitätsdaten sind derzeit nicht verfügbar, werden aber nach der Zulassung bereitgestellt.

Für 196 Teilnehmer mit stabiler HIV-Infektion liegen Sicherheitsdaten vor. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der BNT162b2-Gruppe wurden in der SOC „Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verwaltungsort" gemeldet, darunter Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Erythem an der Injektionsstelle und Schwellung an der Injektionsstelle.

Bewertung pädiatrischer Daten zur klinischen Sicherheit

In die Phase-2/3-Studie, die als Sicherheitsdatenbank für diese Bewertung dient, werden pädiatrische Personen im Alter von 16 bis 17 Jahren einbezogen. Die Population der Probanden im Alter von 16–17 Jahren ist begrenzt (n=283). Im Vergleich zu Erwachsenen wurden keine zusätzlichen oder neuen UE beobachtet.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (14. November 2020) gab es in der Altersgruppe der 16- bis 17-Jährigen keine Teilnehmer mit einer Sicherheitsnachbeobachtung von ≥ 2 Monaten. Die längste Nachbeobachtungsdauer in dieser Altersgruppe betrug zum Zeitpunkt der Datenunterbrechung 39 Tage nach Dosis 2. Das Nebenwirkungsprofil für diese Altersgruppe bei Jugendlichen zeigte keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Gruppe junger Erwachsener (18 bis 55 Jahre alt) in die Studie einbezogen.

Die Reaktogenitätsuntergruppe von ca. 8.000 Teilnehmern (n = 4.093 BNT162b2; n = 4.090 Placebo), die Tagebuchdaten lieferten, umfasste insgesamt 8 Teilnehmer in der Altersgruppe von 16 bis 17 Jahren (einschließlich Teilnehmer sowohl der BNT162b2-Gruppe als auch der Placebogruppe).

Zu den verfügbaren Sicherheitsdaten für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren (N=100; n=49 BNT162b2; n=51 Placebo, wie in der Phase-2/3-Studie gemäß Protokolländerung 7 rekrutiert) gehören Reaktogenitätsdaten (lokale Reaktionen und systemische Ereignisse). per E-Tagebuch bis zum Sicherheitsstichtag 14. November 2020 erfasst. Bei den gemeldeten unerwünschten Ereignissen handelte es sich in erster Linie um Reaktogenitätsereignisse ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das lokale Reaktogenitätsprofil scheint mit dem der jungen Erwachsenenbevölkerung vergleichbar zu sein, weist jedoch im Vergleich zu jungen Erwachsenen eine höhere systemische Reaktogenität auf.

In der Reaktogenitätsuntergruppe, die Personen im Alter von 12–15 Jahren und die 8 Personen im Alter von 16–17 Jahren umfasste, war die am häufigsten berichtete systemische Reaktion in beiden Behandlungsgruppen Müdigkeit (59,2 % in der BNT162b2-Gruppe und 25,5 % in der Placebogruppe), gefolgt von Müdigkeit durch Kopfschmerzen (57,1 % BNT162b2, 43,1 % Placebo). Fieber ≥ 38 °C wurde bei 26,5 % mehr Teilnehmern berichtet, die BNT162b2 im Vergleich zu Placebo erhielten; Zwei (4,1 %) dieser Teilnehmer berichteten über schweres Fieber (>38,9 °C bis 40,0 °C).

2.6.7. Sicherheit im Zusammenhang mit Arzneimittelwechselwirkungen und anderen Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit anderen Impfstoffen durchgeführt, was angesichts der Notwendigkeit, den Impfstoff in einer Notfallsituation zu verwenden, akzeptabel ist. Der Antragsteller wird nach der Zulassung eine Studie durchführen, wie im RMP angegeben (siehe Abschnitt 2.7).

2.6.8. Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Von allen 43.448 eingeschriebenen Teilnehmern, die bis zum Datenstichtag in der Sicherheitsdatenbank enthalten waren, wurden nur wenige Teilnehmer in der BNT162b2-Gruppe (0,2 %) und in der Placebogruppe (0,1 %) aufgrund von Nebenwirkungen aus der Studie ausgeschlossen. Die Ergebnisse ähnelten den unerwünschten Ereignissen, die in der Gruppe, die vor dem 9. Oktober 2020 randomisiert wurde, zum Entzug führten, mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten. Unter den 19.067 Teilnehmern mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Monaten nach Dosis 2 hatte 1 Teilnehmer in der BNT162b2-Gruppe und kein Teilnehmer in der Placebogruppe eine UE, die zum Abbruch der Studie führte.

Bei keinem Teilnehmer in der Altersgruppe der 16- bis 17-Jährigen kam es zu einer UE, die zum Entzug führte. Unter allen 43.448 Teilnehmern wurden nach Alter oder anderen Untergruppen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bei den Nebenwirkungen beobachtet, die zum Entzug führten.

2.6.9. Post-Marketing-Erfahrung

Es liegen noch keine Daten nach der Markteinführung vor, da der Impfstoff zum Zeitpunkt der Datenunterbrechung (14.11.20) in keinem Land zugelassen war. Nach dem Stichtag wird darauf hingewiesen, dass mehrere Länder den Impfstoff kürzlich für den Notfallgebrauch zugelassen haben (z. B. Großbritannien, Kanada, USA). Zwei Fälle von Anaphylaktoid

Bei Personen, die Epipen trugen, wurde nach Beginn der Impfung in einem Land von 138.000 geimpften Personen eine Reaktion berichtet, die mit der Standardtherapie verschwand. Ein Fall von Anaphylaxie wurde in einem anderen Land (unbekannter Nenner) bei einer Person ohne bekannte Allergiegeschichte gemeldet, die eine Intensivstation erforderte und dann behoben wurde. Sicherheitsdaten nach dem Inverkehrbringen werden mit dem nächsten monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsbericht erwartet.

2.6.10. Diskussion zur klinischen Sicherheit

Die Sicherheitsdatenbank für BNT162b2 besteht aus zwei Phase-1-Studien (BNT162-01).[2]und C4591001[3]) und eine Phase-2/3-Studie (C4591001), die noch läuft. Der Stichtag für die in dieser Bewertung enthaltenen Sicherheitsdaten ist der 14. November 2020.

Bis zum Stichtag waren etwa 44.000 Probanden rekrutiert worden und hatten mindestens eine Dosis von BNT162b2 (n=21.720) oder Placebo (n=21.728) erhalten. Die zentrale Sicherheitsdatenbank dieser Bewertung umfasst etwa 19.000 Teilnehmer, die ≥ 2 Monate nach der zweiten Dosis von BNT162b2 (n = 9.531) oder Placebo (n = 9.536) beobachtet wurden. Der Antragsteller hat außerdem Daten von einer Untergruppe von etwa 38.000 Probanden vorgelegt, die vor dem 9. Oktober 2020 randomisiert wurden, mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten nach Dosis 2 von BNT162b2 (n=18.860) oder Placebo (n=18.846).

Die demografischen Merkmale gelten zwischen dem Impfstoff- und dem Placebo-Arm als gut ausgewogen (mittlere Nachbeobachtungszeit 2 Monate). Die Probanden waren größtenteils weiß (83 %) und hatten ein Durchschnittsalter von 52 Jahren. Die jüngeren und älteren Altersgruppen umfassten 57,8 % bzw. 42,2 % der Teilnehmer. Innerhalb jeder Altersgruppe waren die meisten demografischen Merkmale in der BNT162b2- und der Placebogruppe ähnlich. Das Geschlecht war ausgewogen (51 % männlich). Bemerkenswert ist, dass 35 % der Personen in den Studienarmen fettleibig waren. Die demografische Verteilung war zwischen seropositiven und seronegativen Personen unterschiedlich, mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren bei seropositiven und von 52 Jahren bei seronegativen Personen. Darüber hinaus deckte die seropositive Gruppe eine höhere Rate adipöser Personen ab (42,2 % gegenüber 34,7 %). Die demografischen Merkmale aller Teilnehmer waren in etwa vergleichbar mit denen mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten.

Die Charlson-Komorbiditätsdiagnosen waren in beiden Studienarmen ausgeglichen (20 %). Die häufigsten Komorbiditäten waren Diabetes (7,8 %), COPD (7,8 %) und bösartige Erkrankungen (3,9 % im Impfstoffarm und 3,5 % im Placeboarm). Andere Diagnosen machten ≤ 1 % der Probanden in beiden Studienarmen aus (mittlere Nachbeobachtungszeit von 2 Monaten).

In der Phase-2/3-Studie wurde die Reaktogenität in einer Untergruppe von 8.183 Probanden untersucht, die BNT162b2 (n=4093) oder Placebo (n=4090) gemäß dem vorgeschlagenen Dosierungsschema erhielten. Die Anzahl der Probanden im Alter von 16–17 Jahren, die in die Reaktogenitätsuntergruppe einbezogen wurden, war gering (n=8; BNT162b2 n=5; Placebo n=3). Nach jeder Dosis wurden alle Probanden gebeten, über einen Zeitraum von 7 Tagen alle lokalen Reaktionen, systemischen Ereignisse und die Einnahme von Antipyretika/ Schmerzmitteln mithilfe eines E-Tagebuchs zu melden.

Schmerzen an der Injektionsstelle waren die am häufigsten berichtete lokale Reaktion in der Impfstoffgruppe und wurden bei Probanden im Alter von 16 bis 55 Jahren (~80 %) etwas häufiger gemeldet als bei Personen über 55 Jahren (~70 %). In der Placebogruppe berichteten 8–14 % über Schmerzen an der Injektionsstelle. In der Impfstoffgruppe wurden Rötungen und Schwellungen insgesamt mit einer Häufigkeit von 5–7 % in beiden Altersgruppen berichtet (gegenüber Placebo 0–1 %). Der Einsatz von Antipyretika/Schmerzmitteln kam in beiden Altersgruppen nach Dosis 2 häufiger vor als nach Dosis 1 und war bei Probanden > 55 Jahren unabhängig von der Dosis insgesamt etwas geringer (jüngere Gruppe: 28 % nach Dosis 1 vs. 45 % nach Dosis 2; ältere Gruppe: 20 % vs. 38 %. Der Einsatz von Antipyretika/Schmerzmitteln kam in der Placebogruppe seltener vor (jüngere Gruppe: 34 % nach Dosis 1 vs. 23 % nach Dosis 2; ältere Gruppe: 23 % vs. 18 %).

---

[2]Phase I: Ende der Studie 28 Tage nach Dosis 2.
[3]Phase I: Teilnehmer, die in Phase 1 in Gruppen eingeschrieben sind, die nicht mit Phase 2/3 fortfahren (d. h. andere Dosen als 30 µg), dürfen weniger als 24 Monate (aber nicht weniger als 6 Monate nach der letzten Impfung) nachbeobachtet werden.

Unter den systemischen Reaktionen waren Kopfschmerzen und Müdigkeit die häufigsten Ereignisse, und die Häufigkeit war nach Dosis 2 höher als nach Dosis 1 (16–55 Jahre im Jahr [47 % gegenüber 59 %]; > 55 Jahre im Jahr [34 % gegenüber 51 %]). . Auch Fieber trat nach Dosis 2 häufiger auf (16–55 Jahre [4 % vs. 16 %]; > 55 Jahre [1 % vs. 11 %]). Keiner der Probanden über 55 Jahren in der Placebogruppe berichtete über Fieberereignisse und 1 % der Probanden im Alter von 16 bis 55 Jahren berichteten über Fieber nach der ersten Dosis.

Insgesamt waren die lokalen und systemischen Reaktionen vorübergehender Natur und von kurzer Dauer (sie verschwanden innerhalb weniger Tage nach der Impfung), die meisten waren von leichter bis mäßiger Intensität und milder und traten bei älteren Probanden (> 55 Jahre) etwas seltener auf.

In der Gruppe von 19.067 Teilnehmern mit einer Nachbeobachtungszeit von zwei Monaten nach Dosis 2 berichteten 21,4 % bzw. 12,6 % (Impfstoff vs. Placebo) der Probanden über mindestens eine UE. 13,6 %/3,6 % berichteten über mindestens 1 damit zusammenhängendes UE. Die Raten waren im Vergleich zur gesamten Studienpopulation niedriger (26,7 % (Impfstoff) und 12,2 % (Placebo)).

Nebenwirkungen bei Probanden mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Monaten gehörten am häufigsten zu den SOCs „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (11,9 % vs. 2,9 %), „Muskel-Skelett-Reaktionen“ (5,5 % vs. 2,1 %) und „Nervensystem“. Störungen“ (4,2 % vs. 2,1 %), die im Impfstoffarm häufiger auftraten als im Placeboarm. Die PTs umfassten am häufigsten impftypische Reaktionen, z. B. Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung, Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Kopfschmerzen sowie Myalgie, Arthralgie und Unwohlsein. Auch Übelkeit trat im Impfstoffarm häufiger auf (79 Fälle, also 0,8 %, im Impfstoff vs. 21 Fälle, also 0,2 %, im Placebo). Eine Lymphadenopathie wurde bei 0,4 % der Probanden im Impfstoffarm (38 Fälle) gegenüber 0 % im Placeboarm (3 Fälle) oder bei 0,3 % der Fälle in der Gesamtpopulation (0 % im Placeboarm) beobachtet.

Schwere Nebenwirkungen wurden von einer kleinen Anzahl von Probanden (≤ 1,1 %) berichtet und waren gleichmäßig auf die Studienarme verteilt. Es wurden keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen festgestellt. Die Häufigkeiten sind in der gesamten Studienpopulation und bei Stratifizierung nach Serostatus vergleichbar.

Numerische Ungleichgewichte werden bei mehreren bevorzugten Begriffen für Überempfindlichkeits-/Impfreaktionen beobachtet (5/3 Fälle in der Nachbeobachtungszeit von ≥ 2 Monaten, 13/6 Fälle in der gesamten Teilgruppe der aufgenommenen Studienpopulation, 4 Fälle, die als schwerwiegend gelten (gesamte aufgenommene Studienpopulation), in die SOC Störungen des Immunsystems).

Lymphadenopathie, Übelkeit und Überempfindlichkeit werden im Impfstoffarm häufiger berichtet. Für diese Punkte besteht die begründete Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit der Impfung und sie sind als solche im Abschnitt 4.8 der Fachinformation enthalten.

Probanden wurden von der Phase-2/3-Studie ausgeschlossen, wenn bei ihnen in der Vergangenheit schwere Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einem Impfstoff oder einem Bestandteil des BNT162b2-Impfstoffs aufgetreten waren. Das Protokoll schloss Personen mit nicht schweren allergischen Reaktionen auf andere Impfstoffe oder Personen mit einer allergischen Reaktion jeglichen Schweregrades auf Medikamente, Nahrungsmittel oder Umweltallergien nicht aus.

In der Phase-2/3-Studie hatten 11.673 Probanden in der Krankengeschichte eine allergische Erkrankung (n=5.839 BNT162b2; n=5.834 Placebo), und unter diesen traten zwei Fälle von allergischen Nebenwirkungen (1 in jeder Behandlungsgruppe) auf, die als Zusammenhang mit dieser Erkrankung angesehen wurden Studienbehandlung durch den Prüfer. Von den ca. 38.000 Studienteilnehmern mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von zwei Monaten nach Dosis 2 berichtete keiner über ein unmittelbares UE (das innerhalb von 30 Minuten nach der Dosis auftrat), das auf eine allergische Reaktion auf den Impfstoff hindeutete. Es liegen eingehende Meldungen über anaphylaktoide Reaktionen aus laufenden Impfkampagnen vor. In der Fachinformation ist ein Warnhinweis enthalten, der darauf hinweist, dass an der Impfstelle ausreichend Notfallmaterial vorhanden sein muss, was bei jedem Impfstoff üblich ist. Nach der Impfung wird eine sorgfältige Beobachtung von mindestens 15 Minuten empfohlen. Eine zweite Dosis des Impfstoffs sollte nicht an Personen verabreicht werden, bei denen eine Anaphylaxie gegenüber der ersten Dosis aufgetreten ist.

Im Impfstoffarm wurden vier Fälle von peripherer Gesichtslähmung beobachtet (Gesichtsparese [n=4 BNT162b2; n=0 Placebo], Gesichtsparese [n=0 BNT162b2; n=1 Placebo] in insgesamt 4/1 der gesamten eingeschriebenen Studie).

Bevölkerung, der Fall einer Parese wurde für diese Berechnung jedoch nicht berücksichtigt). Die Zeitspanne bis zum Auftreten nach der Injektion mit BNT162b2 betrug 3, 9 und 48 Tage nach Dosis 2 und 37 Tage nach Dosis 1, was auf einen möglichen Zusammenhang mit der Impfung schließen lässt. Die beiden Probanden mit einer Zeit bis zum Auftreten von 3 und 9 neun Tagen hatten in der Vorgeschichte keine Bell-ś-Lähmung, beide Probanden besserten sich unter Prednisolon und die Ereignisse wurden vom Studienarzt auch als mit der Studienintervention in Zusammenhang gebracht. Insgesamt wurde dies als Hinweis darauf angesehen, dass eine begründete Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs mit dem Impfstoff besteht, und als Rechtfertigung für die Einbeziehung der peripheren Gesichtslähmung (Bell-ś-Lähmung) in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels 4.8 mit der Häufigkeit „selten".

Bei der gesamten teilnehmenden Studienpopulation wurde ein mit Schlafstörungen verbundenes Ungleichgewicht im PT festgestellt, das durch 25 weitere Fälle von mit Schlaflosigkeit in Zusammenhang stehenden Ereignissen (Schlaflosigkeit/Schlafstörung/abnormale Träume in der BNT162b2-Gruppe im Vergleich zum Placebo-Arm) verursacht wurde. Das Auftreten von Schlaflosigkeit kann plausibel auf z. B. lokale/ systemische Reaktogenität zurückzuführen sein, die nach der Impfung auftreten kann. Der CHMP stimmte zu, Schlaflosigkeit in Abschnitt 4.8 aufzunehmen. der SmPC.

Ein leichtes Ungleichgewicht von Hyperhidrose/Nachtschweiß wurde in der gesamten teilnehmenden Studienpopulation festgestellt (n=26/15 BNT162b2-Gruppe gegenüber 8/3 im Placebo-Arm). Hyperhidrose als medizinischer Begriff bezeichnet einen Zustand, der sich vom Schwitzen im Zusammenhang mit Fieberepisoden unterscheidet. Der numerische Zusammenhang wird hier nicht durch biologische Plausibilität gestützt.

Pruritus an der Injektionsstelle wurde bei 31 Probanden in der BNT162b2-Gruppe im Vergleich zu 6 Probanden im Placebo-Arm (gesamte eingeschlossene Studienpopulation) berichtet. Diese Ereignisse können plausibel mit der Injektion von BNT162b2 in Zusammenhang stehen und sollten daher in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgenommen werden.

Schmerzen in den Extremitäten wurden bei 183 Probanden in der BNT162b2-Gruppe und bei 34 Probanden in der Placebogruppe (gesamte eingeschlossene Studienpopulation) berichtet. Zusätzlich zu den Schmerzen an der Injektionsstelle, über die häufig berichtet wurde, gelten auch Schmerzen in den Extremitäten als plausibler Zusammenhang mit der Impfung und sollten daher in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgenommen werden.

Es werden numerische Ungleichgewichte bei UE bei Blinddarmentzündung und biliären Ereignissen beobachtet (8/4 und 14/5 Fälle (gesamte Studienpopulation)), die jedoch nicht mit der Studienbehandlung in Zusammenhang stehen.

Im Impfstoffarm wurden Fälle von (Osteo-/Peri-)Arthritis (15/15, Impfstoff/Placebo) und Psoriasis (1/1, Impfstoff/ Placebo) beobachtet. Die Häufigkeit war zwischen dem Impfstoff- und dem Placebo-Arm zahlenmäßig ausgeglichen. Autoimmunereignisse werden nach der Zulassung wie im RMP beschrieben überwacht.

SUE traten sowohl in der BNT162b2- als auch in der Placebogruppe mit geringer Häufigkeit auf (0,6 %, 56 Fälle im Impfstoff vs. 53 Fälle im Placebo) bei Probanden mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥2 Monaten nach Dosis 2, und eine ähnliche Häufigkeit wurde in der Gruppe beobachtet Gesamtstudienpopulation. Ein SUE einer Lymphadenopathie und ein SUE einer Schulterverletzung wurden als im Zusammenhang mit der Studienintervention betrachtet. In der Jugendgruppe wurden keine Fälle von damit zusammenhängenden SAEs gemeldet (nur ein Fall von Gesichtsknochenfrakturen). In der gesamten Studienpopulation wurden sechs Todesfälle (zwei in der BNT162b2-Gruppe und vier in der Placebogruppe) gemeldet, die alle nicht mit dem Impfstoff in Zusammenhang standen.

Die Quote der Studienabbrecher aufgrund von UE war in beiden Studienarmen gering (0,2 %/0,1 %).

Die Untergruppe der seropositiven Probanden ist in ihrer Größe begrenzt (n=545 BNT162b2; n=580 Placebo). Eine Stratifizierung nach Serostatus zur UE-Untersuchung wurde speziell bei Personen mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens einem Monat (mittlere Nachbeobachtungszeit 2 Monate) und ≥2 Monaten durchgeführt. Die meisten gemeldeten SOCs ähneln denen, die in der Bevölkerung mit einem Alter von ≥ 2 Monaten festgestellt wurden. Die AE-Rate war bei seropositiven Personen niedriger (22 %) im Vergleich zu seronegativen Personen (27 %), und in dieser Subpopulation wurden keine besonderen Sicherheitsbedenken festgestellt.

23 Teilnehmerinnen meldeten Schwangerschaften in der Sicherheitsdatenbank, neun von ihnen wurden aufgrund des Schwangerschaftsstatus aus der Studie ausgeschlossen. Diese Teilnehmer werden hinsichtlich der Schwangerschaftsergebnisse weiterverfolgt.

Der Antragsteller hat keine spezifische Analyse der in das Entwicklungsprogramm einbezogenen älteren Personen über 70 Jahre vorgelegt. Im Allgemeinen waren Reaktogenität und UE-Rate bei älteren Personen etwas niedriger als bei jüngeren Personen (geschichtet nach Durchschnittsalter 55 Jahre). Für ältere Menschen sind daher keine besonderen Sicherheitsbedenken zu erwarten.

Es liegen nur begrenzt Daten zu immungeschwächten Personen vor, die im RMP als fehlende Informationen gemeldet wurden und weiterverfolgt werden. 196 Teilnehmer mit stabiler HIV-Infektion wurden in die Studie einbezogen und berichteten über Nebenwirkungen, die größtenteils mit der Reaktogenität zusammenhingen, aber über keine SAEs. Für diese Teilpopulation wurden keine besonderen Sicherheitsbedenken festgestellt.

Aus der Sicherheitsdatenbank wurden alle in klinischen Studien und nach der Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen gegebenenfalls in die Zusammenfassung der Produkteigenschaften aufgenommen.

Bewertung pädiatrischer Daten zur klinischen Sicherheit

Die längste Nachbeobachtungsdauer in der Altersgruppe der 16- bis 17-Jährigen betrug zum Zeitpunkt der Datenunterbrechung 39 Tage nach Dosis 2. Das Nebenwirkungsprofil dieser jugendlichen Altersgruppe wies keine signifikanten Unterschiede gegenüber denen auf. die junge Erwachsenengruppe (18 bis 55 Jahre) in der Studie, wenn auch zahlenmäßig niedriger (11,6 %/4,8 %, Impfstoff/Placebo).

Die Reaktogenitätsuntergruppe umfasste insgesamt 8 Teilnehmer in der Altersgruppe von 16 bis 17 Jahren (einschließlich Teilnehmer sowohl der BNT162b2-Gruppe als auch der Placebogruppe).

Verfügbare Sicherheitsdaten für Teilnehmer im Alter von 12 bis 15 Jahren (N=100; n=49 BNT162b2; n=51 Placebo, wie in der Phase-2/3-Studie gemäß Protokolländerung 7 rekrutiert) zeigen Reaktogenitätsereignisse (lokale Reaktionen und systemische Ereignisse). ohne schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das lokale Reaktogenitätsprofil scheint mit dem der jungen Erwachsenenbevölkerung vergleichbar zu sein, weist jedoch im Vergleich zu jungen Erwachsenen eine höhere systemische Reaktogenität auf.

Insgesamt wird die Sicherheit von BNT162b2 bei Personen im Alter von 16 bis 17 Jahren aus der Sicherheit junger Erwachsener im Allgemeinen abgeleitet.

Zusätzliche Sicherheitsdaten im Zusammenhang mit einer bedingten Zulassung erforderlich

Der endgültige klinische Studienbericht für die Studie C4591001 wird spätestens im Dezember 2023 eingereicht und unterliegt einer besonderen Verpflichtung, die im MA festgelegt ist.

2.6.11. Schlussfolgerungen zur klinischen Sicherheit

Die Sicherheitsbewertung basiert auf einer laufenden Phase-2/3-Studie, an der zum Zeitpunkt der Datenunterbrechung (14.-20. November) 43.448 Probanden teilnahmen, die entweder zwei Dosen BNT162b2 30 µg (n=21.720) oder Placebo (n =21 728). Insgesamt stimmt das gemeldete Reaktogenitätsprofil mit jedem zugelassenen Impfstoff überein. Darüber hinaus war die Häufigkeit der gemeldeten UEs und SUEs gering. Das sich abzeichnende Sicherheitsprofil wird derzeit als günstig angesehen. Derzeit fehlen Daten zur Langzeitsicherheit, zur Wechselwirkung mit anderen Impfstoffen, zur Anwendung in der Schwangerschaft und zu anderen Untergruppen (z. B. gebrechliche Probanden oder Probanden mit bereits bestehenden Autoimmunerkrankungen).

Das Fehlen einer langfristigen Nachverfolgung führt dazu, dass die bereitgestellten Daten nicht umfassend sind. Daher wird die Bereitstellung des endgültigen C4951001-Studienberichts, einschließlich einer zweijährigen Nachbeobachtung der untersuchten Population, als besondere Verpflichtung im Rahmen einer bedingten Marktzulassung eingestuft.

Der Plan für die Generierung weiterer Sicherheitsdaten nach der Autorisierung wird im folgenden Abschnitt beschrieben.

2.7. Risikomanagementplan

Sicherheitsspezifikation

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Der Antragsteller hat einen RMP eingereicht, der die folgende Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken enthält:

Wichtige identifizierte Risiken	Anaphylaxie
Wichtige potenzielle Risiken	Durch Impfung verstärkte Erkrankung (VAED), einschließlich durch Impfung verstärkte Atemwegserkrankung (VAERD)
Fehlende Information	Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit Anwendung bei immungeschwächten Patienten Anwendung bei gebrechlichen Patienten mit Komorbiditäten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes, chronische neurologische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) Anwendung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder entzündlichen Erkrankungen Wechselwirkung mit anderen Impfstoffen Langzeitsicherheitsdaten

Risiken, die für die Aufnahme der Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken als wichtig erachtet werden

Die Überprüfung der verfügbaren Sicherheitsdaten, einschließlich Post-Marketing-Daten aus der Verwendung in Großbritannien und den USA, sowie die Erfahrungen mit biologischen Produkten und anderen Impfstoffen führen zu dem Schluss, dass Anaphylaxie ein wichtiges identifiziertes Risiko für Comirnaty darstellt. Diese Sicherheitsbedenken werden durch routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten und in den geplanten und laufenden Sicherheitsstudien weiterverfolgt und in den monatlichen zusammenfassenden Sicherheitsberichten und PSURs berichtet.

Alle wichtigen potenziellen Risiken, die spezifisch für die Impfung gegen COVID-19 sein können (z. B. durch eine Impfung verursachte verstärkte Atemwegserkrankung), sollten berücksichtigt werden. Der Antragsteller hat VAED/VAERD als wichtiges potenzielles Risiko einbezogen und wird es in der laufenden Zulassungsstudie und einer Sicherheitsstudie nach der Zulassung weiter untersuchen.

Fehlende Information

Da schwangere und stillende Frauen von der Studie ausgeschlossen wurden, liegen für diese Populationen keine Informationen vor. Es wird vereinbart, die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit als fehlende Informationen in den RMP aufzunehmen.

Zum Datenstichtag vom 14.11.20 liegen Sicherheitsdaten für 10–14 Wochen vor. Daher wird die Langzeitsicherheit als fehlende Information berücksichtigt und im Rahmen der Fortsetzung der entscheidenden klinischen Studie und des PASS charakterisiert.

Wechselwirkungen mit anderen Impfstoffen wurden in klinischen Studien nicht untersucht und könnten für verschreibende Ärzte von Interesse sein. Da ältere Menschen eine Zielgruppe für die Impfung sein werden und sie häufig eine Impfung mit anderen Impfstoffen wie Grippe- und Pneumokokken-Impfstoffen benötigen, liegen weitere Daten vor

angefordert. Der Antragsteller verpflichtet sich, eine Studie zur gleichzeitigen Verabreichung von Comirnaty mit einem inaktivierten quadrivalenten Influenza-Impfstoff durchzuführen.

Daten zur Anwendung bei gebrechlichen Patienten mit Komorbiditäten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes, chronische neurologische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) sind begrenzt, und es ist wünschenswert, weitere Daten in diesen Gruppen zu sammeln. Daher wurde die Anwendung bei gebrechlichen Patienten mit Komorbiditäten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diabetes, chronische neurologische Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) als fehlende Informationen in den RMP aufgenommen. Darüber hinaus liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung bei Patienten mit Autoimmun- oder Entzündungserkrankungen sowie bei immungeschwächten Patienten vor. Daher sind diese Gruppen auch als fehlende Informationen enthalten. Solche fehlenden Informationen werden in den Sicherheitsstudien nach der Zulassung gesammelt.

Risiken, die für die Aufnahme in die Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken nicht als wichtig erachtet werden

Die Reaktogenität entspricht dem, was man von einem Impfstoff erwarten kann, und es wird als akzeptabel angesehen, diese Ereignisse nicht in die Liste der Sicherheitsspezifikationen aufzunehmen.

Pharmakovigilanzplan

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Zu den routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten, die über den Erhalt, die Überprüfung und die Einreichung von UAW hinausgehen, gehören:

- A**webbasiertes AE-Berichtsportal**wird für Impfstoffanbieter verfügbar sein (*z.B*Apotheker, Krankenschwestern, Ärzte und andere, die Impfstoffe verabreichen) und Empfänger, um bei der erwarteten hohen Anzahl an Meldungen zu helfen (basierend auf den Erwartungen einer großen Zielgruppe für die Impfung). Das Portal erfasst wichtige Daten zu unerwünschten Ereignissen bei der ersten Interaktion und ermöglicht eine automatisierte Aufnahme in die Pfizer-Sicherheitsdatenbank über E2B zur Sicherheitsüberprüfung.
- **Aktivitäten zur Signalerkennung**für den Lebenszyklus von Impfstoffen bestehen aus einer individuellen UE-Bewertung bei Falleingang, einer regelmäßigen aggregierten Überprüfung der Fälle auf Trends und statistisch unverhältnismäßig gemeldeten Produkt-Nebenwirkungs-Ereignispaaren. Aggregierte und statistische Überprüfungen der Daten werden mithilfe der interaktiven Softwaretools von Pfizer durchgeführt. Die Bewertung von Sicherheitssignalen erfordert die Sammlung, Analyse und Bewertung von Informationen zur Bewertung möglicher kausaler Zusammenhänge zwischen einem Ereignis und dem Produkt und umfasst die anschließende qualitative oder quantitative Charakterisierung des relevanten Sicherheitsrisikos, um geeignete Maßnahmen zur fortlaufenden Pharmakovigilanz und Risikominderung festzulegen. Die Signalerkennungsaktivitäten für den COVID-19-mRNA-Impfstoff finden wöchentlich statt. Darüber hinaus werden im Rahmen der routinemäßigen Signalmanagementaktivitäten gegebenenfalls Analysen zwischen beobachteten und erwarteten Signalen durchgeführt.
- Zu den routinemäßigen Signalerkennungsaktivitäten für den COVID-19-mRNA-Impfstoff gehört die routinemäßige und spezifische Überprüfung von Nebenwirkungen im Einklang mit der im RMP bereitgestellten AESI-Liste.
- Darüber hinaus veröffentlicht**Literatur**werden wöchentlich für Einzelfallberichte und allgemeinere Signalerkennungszwecke überprüft.
- Regulierungsbehörde**Überwachung von Sicherheitswarnungen**, um potenzielle Signale aus anderen Gebieten außerhalb der EU zu erkennen und weiter zu untersuchen.
- Eine spezifische Nebenwirkung**Follow-up-Fragebogen**Ziel ist es, klinische Details über die Art und den Schweregrad der COVID-19-Erkrankung zu erfassen, insbesondere im Zusammenhang mit potenziellen Fällen von mangelnder Wirksamkeit des Impfstoffs oder VAED.

- Zusätzlich zur routinemäßigen halbjährlichen PSUR-Produktion werden monatlich zusammenfassende Sicherheitsberichte zusammengestellt und an die EMA übermittelt, um zeitnahe und kontinuierliche Nutzen-Risiko-Bewertungen während der Pandemie zu unterstützen. Zu den mindestens einzureichenden Daten gehören:
    - Intervall und kumulative Anzahl der Meldungen, geschichtet nach Meldeart (medizinisch bestätigt/nicht) und nach Schwere (einschließlich tödlichem Ausgang separat);
    - Intervall und kumulative Anzahl der Meldungen, insgesamt und nach Altersgruppen und in speziellen Bevölkerungsgruppen (z. B. schwangere Frauen);
    - Intervall und kumulative Anzahl von Meldungen pro HLT und SOC;
    - Zusammenfassung der ausgewiesenen medizinischen Ereignisse;
    - Berichte pro EU-Land;
    - Expositionsdaten (einschließlich altersstratifiziert);
    - Änderungen der Referenzsicherheitsinformationen im Intervall und des aktuellen CCDS;
    - Laufende und geschlossene Signale im Intervall;
    - AESI-Berichte – Zahlen und relevante Fälle;
    - Berichte über tödliche Unfälle – Zahlen und relevante Fälle;
    - Risiko-Nutzen-Überlegungen.
- Die Einreichung monatlicher Berichte ergänzt die Einreichung von PSURs (zunächst alle sechs Monate angefordert). Die Notwendigkeit und Häufigkeit der Einreichung der zusammenfassenden Sicherheitsberichte wird auf der Grundlage der verfügbaren Erkenntnisse aus der Zeit nach der Markteinführung nach 6 Monaten (6 Einreichungen) neu bewertet.
- Gemeinsame Trendüberprüfungen zu unerwünschten Ereignissen und Produktbeschwerden (einschließlich verfügbarer Chargen-/Chargeninformationen) werden vom Antragsteller routinemäßig durchgeführt.

Die vorgeschlagenen routinemäßigen Pharmakovigilanzaktivitäten gelten als angemessen für das Sicherheitsprofil des Produkts und die Umstände der Pandemie.

Rückverfolgbarkeit

Die vollständige Rückverfolgbarkeit von der Herstellung bis zur Verabreichungsstelle der Impfung ist von entscheidender Bedeutung, um die Aufrechterhaltung der Kühlkette sicherzustellen und für Zwecke der Pharmakovigilanz, falls die Bewertung eines Sicherheitssignals pro Charge/Charge durchgeführt werden muss.

Der Vorschlag des Antragstellers zur Gewährleistung der Rückverfolgbarkeit umfasst Folgendes:

- SmPC 4.4-Kennzeichnung, um das Bewusstsein der HCP für die Notwendigkeit zu schärfen, den Namen und die Charge des Impfstoffs klar zu dokumentieren, um die Rückverfolgbarkeit zu verbessern;
- ein Ortungsgerät an jedem Impfstoff-Transportbehälter, das 24 Stunden am Tag, 7 Tage die Woche eine Echtzeitüberwachung des GPS-Standorts und der Temperatur ermöglicht;
- Die Etikettierung des Impfstoffkartons enthält außerdem einen 2D-Barcode, in den die Charge/Los und das Verfallsdatum eingebettet sind
- Zusätzliche Tools für Impfärzte zur Aufzeichnung von Hersteller- und Chargen-/Chargeninformationen zum Zeitpunkt der Impfung, einschließlich einer Rückverfolgbarkeits- und Impferinnerungskarte und abziehbaren Etiketten (Aufkleber mit Markenname und Chargen-/Chargennummern), wobei anerkannt wird, dass jeder Mitgliedstaat darüber entscheidet, ob und wie die Tools gemäß den nationalen Bestimmungen zur Pharmakovigilanz verwendet werden.

Jeder Lieferung an eine Impfstelle sollte eine ausreichende Anzahl entsprechender Rückverfolgbarkeits- und Impferinnerungskarten für die geimpften Personen beiliegen. Die Chargen-/Chargennummern werden für die ersten verteilten Chargen von den Impfern manuell kopiert, mit der Verpflichtung des Antragstellers, dass bis zum 31. Januar 2021 alle versandten Chargen an der Empfangsstelle in den Mitgliedstaaten mit ausreichend abziehbaren Etiketten versehen sein werden, um die Durchführung zu erleichtern Aufzeichnung des Markennamens und der Chargen-/Chargennummer sowohl in den Aufzeichnungen der Impflinge als auch in den Rückverfolgbarkeits- und Impferinnerungskarten der geimpften Personen, sofern die Mitgliedstaaten dies verlangen.

Die Rückverfolgbarkeits- und Impferinnerung umfasst Folgendes:

- Platz für den Namen des Impflings;
- Markenname und Herstellername des Impfstoffs;
- Platz für Fälligkeitsdatum und tatsächliches Datum der ersten und zweiten Dosis sowie die zugehörige Chargen-/ Losnummer;
- Erinnerung daran, die Karte aufzubewahren und zum Termin für die zweite Impfdosis mitzubringen und sie danach aufzubewahren;
- QR-Code, der auf zusätzliche Informationen verweist;
- Informationen zur Meldung unerwünschter Ereignisse.

Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Der Antragsteller schlägt die folgenden 11 Studien vor, davon 1 global, 3 nur in Europa, 2 in Europa und den USA und 3 nur in den USA; Die Länder, in denen zwei Studien durchgeführt werden, sind derzeit nicht verfügbar. Es gibt 6 interventionelle Studien (C4591001, C4591015, BNT162-01 Kohorte 13, C4591018, 1 Studie bei Erwachsenen mit hohem Risiko und 1 Studie zur gleichzeitigen Verabreichung mit einem anderen Impfstoff) und 5 nicht-interventionelle Studien (4 zur Sicherheit und 1 zur Wirksamkeit):

Studie (*Studie kurzer Name, und Titel)* **Status *(geplant/auf-gehen)***	**Zusammenfassung der Ziele**	**Sicherheits-Bedenken angesprochen**	**Meilenstein**	**Fälligkeitstermine**
Kategorie 2				
C4591001 *Laufend*	Ziel der Studie ist die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit des COVID-19-mRNA-Impfstoffs Ein ungünstiges Ungleichgewicht zwischen der Impf- und der Kontrollgruppe in der Häufigkeit von COVID-19, insbesondere bei schwerem COVID-19, kann auf das Auftreten einer impfstoffbedingten verstärkten Erkrankung hindeuten. Die Überwachung ist für 2 Jahre nach Dosis 2 geplant.	Anaphylaxie Impfassoziiert verstärkte Krankheit (VAED) einschließlich impfstoffassoziiert verbesserte Atmung Krankheit (VAERD) Anwendung bei Patienten mit Komorbiditäten (C4591001 Teilmenge) Langzeitsicherheitsdaten.	CSR-Einreichung nach Regulierung Anfrage:	Jederzeit
			CSR-Einreichung 6 Monate post Dosis 2:	31.12.2021
			Endgültige CSR Einreichung mit ergänzend nachverfolgen:	31.08.2023
Kategorie 3				
C4591011	Bewertung des Auftretens von Sicherheitsereignissen von Interesse, einschließlich schwerwiegender oder	Anaphylaxie	Zwischenberichte Vorlage:	30.06.2021

Geplant	atypisches COVID-19 in einer Kohorte von Menschen im Gesundheitssystem des Verteidigungsministeriums.	AESI-basierte Sicherheit Ereignisse von Interesse einschließlich Impfstoff damit verbunden verstärkt Krankheit Anwendung in der Schwangerschaft Verwendung in immungeschwächt Patienten Anwendung bei gebrechlichen Patienten mit Komorbiditäten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung Krankheit (COPD), Diabetes, chronisch neurologische Erkrankung, Herz-Kreislauf Störungen) Anwendung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder entzündlich Störungen Langfristige Sicherheit Daten.	 Endgültige CSR Vorlage:	31.12.2021 30.06.2022 31.12.2022 31. Dezember 2023
C4591012 *Geplant*	Bewertung des Auftretens von Sicherheitsereignissen von Interesse, einschließlich schwerer oder atypischer COVID-19-Erkrankung im realen Einsatz des COVID-19-mRNA-Impfstoffs.	Anaphylaxie AESI-basierte Sicherheit Ereignisse von Interesse einschließlich Impfstoff damit verbunden verstärkt Krankheit Verwendung in immungeschwächt Patienten Anwendung bei gebrechlichen Patienten mit Komorbiditäten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung Krankheit (COPD), Diabetes, chronisch neurologische Erkrankung, Herz-Kreislauf Störungen) Anwendung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder entzündlich Störungen Langfristige Sicherheit Daten.	Zwischenberichte Vorlage: Endgültige CSR Vorlage:	30.06.2021 31.12.2021 30.06.2022 31.12.2022 31. Dezember 2023
C4591010 *Geplant*	Bewertung des Auftretens von Sicherheitsereignissen beim realen Einsatz des COVID-19-mRNA-Impfstoffs.	Anaphylaxie AESI-basierte Sicherheit Ereignisse von Interesse Anwendung in der Schwangerschaft Langfristige Sicherheit Daten.	Endgültige Entwurf Protokoll Einreichung für EMA-Bewertung: Endgültige CSR Vorlage:	31.01.2021 31. März 2024

C4591015 *Geplant*	Geplante klinische Studie zur Bewertung der Sicherheit und Immunogenität bei schwangeren Frauen, die einen COVID-19-mRNA-Impfstoff erhalten Sicherheit und Immunogenität des COVID-19-mRNA-Impfstoffs bei schwangeren Frauen	Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit.	Protokollentwurf Vorlage:	28.02.2021
			Endgültige CSR Vorlage:	30. April 2023
C4591014 *Geplant*	Schätzen Sie die Wirksamkeit von 2 Dosen des COVID-19-mRNA-Impfstoffs gegen eine potenzielle COVID-19-Erkrankung, die eine Einweisung in die Notaufnahme oder ein Krankenhaus erfordert, in dem SARS-CoV-2 nachgewiesen wird	-	Protokollentwurf Vorlage:	31. März 2021
			Endgültige CSR Vorlage:	30.06.2023
BNT162-01 Kohorte 13 *Laufend*	Zur Beurteilung potenziell schützender Immunreaktionen immungeschwächte Erwachsene	Verwendung in immungeschwächt Patienten.	IA-Einreichung:	30.09.2021
			Endgültige CSR Vorlage:	31.12.2022
C4591018 *Geplant*	Sicherheit, Immunogenität über 12 Monate. Beschreibung von COVID-19-Fällen. RA-Aktivität nach Clinical Disease Activity Index. N-Antigen-Antikörper zum Nachweis einer asymptomatischen Infektion.	Verwendung in immungeschwächt Patienten Zur Anwendung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder entzündlich Störungen.	Protokoll Vorlage:	28.02.2021
			IA-Einreichung:	31.12.2021
Sicherheit und Immunogenität in hohem Risiko Erwachsene *Geplant*	Sicherheit, Immunogenität über 12 Monate bei gebrechlichen älteren Menschen, immungeschwächte, autoimmune und andere Hochrisikopersonen. Beschreibung von COVID-19-Fällen. N-Antigen-Antikörper zum Nachweis einer asymptomatischen Infektion.	Anwendung bei gebrechlichen Patienten mit Komorbiditäten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung Krankheit (COPD), Diabetes, chronisch neurologische Erkrankung, Herz-Kreislauf Störungen).	Protokoll Vorlage:	30.06.2021
			Endgültige CSR Vorlage:	31.12.2022
ZUGRIFF/VAC4EU *Geplant*	Bewertung des Auftretens von Sicherheitsereignissen von Interesse, einschließlich schwerer oder atypischer COVID-19-Erkrankung im realen Einsatz des COVID-19-mRNA-Impfstoffs.	Anaphylaxie AESI-basierte Sicherheit Ereignisse von Interesse einschließlich Impfstoff damit verbunden verstärkt Krankheit Anwendung in der Schwangerschaft Verwendung in immungeschwächt Patienten Anwendung bei gebrechlichen Patienten mit Komorbiditäten (z. B. chronisch obstruktive Lungenerkrankung Krankheit (COPD), Diabetes, chronisch neurologische Erkrankung, Herz-Kreislauf Störungen) Anwendung bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder entzündlich Störungen	Protokoll Vorlage:	28.02.2021
			Endgültige CSR Vorlage:	31. Januar 2024